

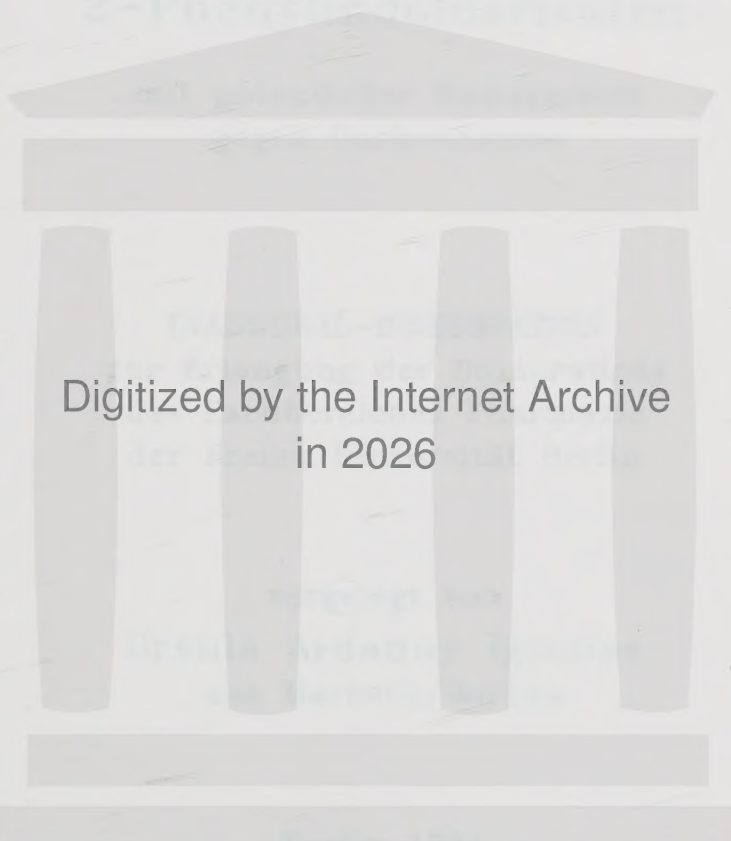
Synthese von suraminanalogen
2-Phenylindolderivaten

mit potentieller Wirksamkeit
gegen Onchocercose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Ardanuy Iglesias
aus Marbeck/Borken

Berlin 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Synthese von suraminanalogen
2-Phenylindolderivaten

mit potentieller Wirksamkeit
gegen Onchocercose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursula Ardanuy Iglesias
aus Marbeck/Borken

Berlin 1984

Stoffwechsel von Kinetinanalogen

2-Phenylindol-3-ylalanin

mit potentieller Wirksamkeit
gegen Osteoporose

INAGURAL-PRÄSENTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer

vorgelegt von

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.1984

aus Marbach/Hessen

Berlin 1984

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Nickel am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. P. Nickel danke ich für seine Unterstützung und stete Bereitschaft zur Diskussion.

1.1	Einleitung	1
1.2	Ziele und Zwecksetzung	2
1.3	Methoden und Vorgehensweise	3
1.4	Erhebungsmethoden	4
1.5	Auswertungsmethoden	5
1.6	Ergebnisse und Diskussion	6
1.7	Fazit und Ausblick	7
1.8	Literaturverzeichnis	8
1.9	Anhang	9
1.10	Bibliographie	10
1.11	Index	11
1.12	Abkürzungen	12
1.13	Formularien	13
1.14	Diagramme	14
1.15	Tabellen	15
1.16	Statistische Tabellen	16
1.17	Diagrammatische Darstellungen	17
1.18	Formulare und Fragebogen	18
1.19	Statistische Tabellen	19
1.20	Diagrammatische Darstellungen	20
1.21	Formulare und Fragebogen	21
1.22	Statistische Tabellen	22
1.23	Diagrammatische Darstellungen	23
1.24	Formulare und Fragebogen	24
1.25	Statistische Tabellen	25
1.26	Diagrammatische Darstellungen	26
1.27	Formulare und Fragebogen	27
1.28	Statistische Tabellen	28
1.29	Diagrammatische Darstellungen	29
1.30	Formulare und Fragebogen	30
1.31	Statistische Tabellen	31
1.32	Diagrammatische Darstellungen	32
1.33	Formulare und Fragebogen	33
1.34	Statistische Tabellen	34
1.35	Diagrammatische Darstellungen	35
1.36	Formulare und Fragebogen	36
1.37	Statistische Tabellen	37
1.38	Diagrammatische Darstellungen	38
1.39	Formulare und Fragebogen	39
1.40	Statistische Tabellen	40
1.41	Diagrammatische Darstellungen	41
1.42	Formulare und Fragebogen	42
1.43	Statistische Tabellen	43
1.44	Diagrammatische Darstellungen	44
1.45	Formulare und Fragebogen	45
1.46	Statistische Tabellen	46
1.47	Diagrammatische Darstellungen	47
1.48	Formulare und Fragebogen	48
1.49	Statistische Tabellen	49
1.50	Diagrammatische Darstellungen	50
1.51	Formulare und Fragebogen	51
1.52	Statistische Tabellen	52
1.53	Diagrammatische Darstellungen	53
1.54	Formulare und Fragebogen	54
1.55	Statistische Tabellen	55
1.56	Diagrammatische Darstellungen	56
1.57	Formulare und Fragebogen	57
1.58	Statistische Tabellen	58
1.59	Diagrammatische Darstellungen	59
1.60	Formulare und Fragebogen	60
1.61	Statistische Tabellen	61
1.62	Diagrammatische Darstellungen	62
1.63	Formulare und Fragebogen	63
1.64	Statistische Tabellen	64
1.65	Diagrammatische Darstellungen	65
1.66	Formulare und Fragebogen	66
1.67	Statistische Tabellen	67
1.68	Diagrammatische Darstellungen	68
1.69	Formulare und Fragebogen	69
1.70	Statistische Tabellen	70
1.71	Diagrammatische Darstellungen	71
1.72	Formulare und Fragebogen	72
1.73	Statistische Tabellen	73
1.74	Diagrammatische Darstellungen	74
1.75	Formulare und Fragebogen	75
1.76	Statistische Tabellen	76
1.77	Diagrammatische Darstellungen	77
1.78	Formulare und Fragebogen	78
1.79	Statistische Tabellen	79
1.80	Diagrammatische Darstellungen	80
1.81	Formulare und Fragebogen	81
1.82	Statistische Tabellen	82
1.83	Diagrammatische Darstellungen	83
1.84	Formulare und Fragebogen	84
1.85	Statistische Tabellen	85
1.86	Diagrammatische Darstellungen	86
1.87	Formulare und Fragebogen	87
1.88	Statistische Tabellen	88
1.89	Diagrammatische Darstellungen	89
1.90	Formulare und Fragebogen	90
1.91	Statistische Tabellen	91
1.92	Diagrammatische Darstellungen	92
1.93	Formulare und Fragebogen	93
1.94	Statistische Tabellen	94
1.95	Diagrammatische Darstellungen	95
1.96	Formulare und Fragebogen	96
1.97	Statistische Tabellen	97
1.98	Diagrammatische Darstellungen	98
1.99	Formulare und Fragebogen	99
1.100	Statistische Tabellen	100

meinen Eltern

Inhalt

1	Einführung	1
1.1	Infektion mit Filarien	1
1.2	Chemotherapie der Filariosen	3
2	Problemstellung	6
2.1	Allgemeines	6
2.2	Ergebnisse anderer Arbeiten im Arbeitskreis	7
2.3	Zielsetzung	7
2.4	Hinweise auf biologische Aktivität von 2-Phenylindolen und Hydrazonen	10
3	Anmerkungen zur biologischen Prüfung	12
4	Chemisch-theoretischer Teil	14
4.1	Syntheseweg - Übersicht	14
4.2	Synthese von Hydrazonen	16
4.3	Synthese von Indolen nach Fischer	17
4.3.1	Einleitung	17
4.3.2	Übersicht	19
4.3.3	Synthese von 2-Phenylindolen mit $R' = H, 3'-NO_2, 3'-Br$	21
4.3.3.1	Unsubstituierte und 5-substituierte Indole	21
4.3.3.2	4- und 6-substituierte Indole / Isomerentrennung	26
4.3.4	Synthese von 2-Phenylindolen mit $R' = 4'-NO_2,$ $NHCOCH_3, Br$	31
4.3.4.1	Unsubstituierte Indole	31
4.3.4.2	5-substituierte Indole	33
4.3.4.3	4- und 6-substituierte Indole / Isomerentrennung	34
4.3.5	Versuche zur Darstellung von Nitroindolen	36
4.3.5.1	Direkte Umsetzung von 4-Nitrophenylhydrazonen	36
4.3.5.2	Synthese von 2-Phenylindolen mit $R' = Br, CN,$ $CONH_2, COOH$	40
4.4	Synthese von 2-Phenylindolcarbonsäuren	42
4.4.1	Austausch von Brom gegen die Cyanogruppe	43
4.4.1.1	Austausch im Indol	43
4.4.1.2	Austausch im Hydrazon / Versuche zur thermischen Indolbildung	45
4.4.2	Verseifung der Nitrile zu Carbonsäuren	48

4.4.2.1	Versuche zur direkten Verseifung	48
4.4.2.2	Darstellung der Carboximidsäuremethylesterhydrochloride nach Pinner	49
4.4.2.3	Hydrolyse zu Carbonsäureestern	53
4.4.2.4	Verseifung der Ester zu Carbonsäuren	55
4.5	Synthese von Nitroindol-2-yl-benzoesäuren	57
4.5.1	Umwandlung von 2-(Bromphenyl)-indolen zu Indol-2-yl- benzoesäuren	58
4.5.2	Nitrierung von 2-Phenylindolen	60
4.6	Synthese von 2-Phenylindolcarbonsäure- und Indol-2-yl- benzoesäurederivaten	63
4.6.1	Synthese von Säurechloriden	65
4.6.1.1	Umsetzung mit Thionylchlorid	65
4.6.1.2	Umsetzung mit Phosphorpentachlorid	66
4.6.2	Synthese von Imidazoliden	71
4.6.3	Synthese von Säureamiden	74
4.6.3.1	Synthese von Diethylamiden	74
4.6.3.2	Versuche zur Synthese von Amiden mit Naphthylamin- trisulfonsäure	78
4.7	Synthese von aminsubstituierten 2-Phenylindolen und Derivaten	80
4.7.1	Reduktion der Nitroindole / Acetylierung von Aminoindolen	82
4.7.2	Synthese von Harnstoffen	88
4.7.2.1	Umsetzung mit Phosgen	88
4.7.2.2	Umamidierung von Harnstoff	89
4.7.2.3	Umsetzung mit N,N'-Carbonylbisimidazol	90
4.7.2.4	Darstellung von 2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))- bis-(indol-5-carbonsäure)	93
5	Zusammenfassung	95
6	Experimenteller Teil	97
6.1	Allgemeine Angaben	97
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	98
6.3	Einzelvorschriften und Analytik	103
7	Computer als Hilfsmittel	205
8	Literaturverzeichnis	206
	Lebenslauf	

1 Einführung

Die Weltgesundheitsorganisation hat 1976 ein Spezialprogramm für die Forschung auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten aufgestellt. Sein Ziel liegt in der Beseitigung oder Kontrolle der sechs wichtigsten parasitären Erkrankungen der tropischen Länder: Malaria, Schistosomiasis, Filariasis, Trypanosomiasis, Leishmaniasis und Lepra¹⁰⁹⁾.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen dieses Programmes durchgeführt. Sie beschäftigt sich mit der Darstellung potentieller Wirkstoffe gegen die Filarieninfektion Onchocercose.

1.1 Infektion mit Filarien

Die Zahl der an Filariose erkrankten Personen wird auf etwa 300 Millionen geschätzt⁹²⁾. Die die Erkrankung verursachenden Filarien bilden eine Sondergruppe der parasitären Nematoden. Es sind fadenförmige Würmer von je nach Art sehr unterschiedlicher Größe. Charakteristisch und von besonderer Bedeutung ist ihr Entwicklungszyklus: Die weiblichen Filarien gebären eine spezielle Art von Larven, die sog. Mikrofilarien. Diese können sich nur in geeigneten Zwischenwirten, bestimmten blutsaugenden Insekten, weiterentwickeln. Die beim Saugakt aufgenommenen Mikrofilarien durchlaufen dort mehrere Entwicklungsstadien bis sie für Menschen infektiös werden. Sie können nun bei einem Stich auf neue Wirte übertragen werden und zu adulten Filarien heranwachsen, womit der Kreislauf geschlossen ist.

Von medizinischer Bedeutung sind vor allem vier humanpathogene Filarienarten⁶⁸⁾: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*,

Loa Loa und *Onchocerca volvulus*.

Krankheitserscheinungen werden bei den drei erstgenannten Arten hauptsächlich durch die erwachsenen und heranreifenden Filarien hervorgerufen. *W. bancrofti* und *B. malayi* befallen das Lymphsystem. Die Symptome sind entsprechend lokalisiert, sie bestehen teils in entzündlichen Prozessen (Lymphangitis, -adenitis), teils in den Folgen einer Lymphstauung (Elephantiasis).

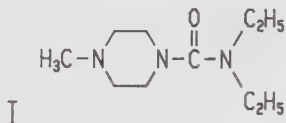
Loa loa wandert im Bindegewebe umher und oft erscheint ein Wurm deutlich sichtbar unter der Bindehaut des Auges. Als Krankheitszeichen treten vor allem Hautreaktionen auf, die als Äußerungen einer Allergie gegenüber den Ausscheidungen und Körperstoffen der Filarien aufgefaßt werden.

Die Makrofilarien von *O. volvulus* sitzen in Bindegewebsknoten der Haut. Im Gegensatz zu den anderen Filarien spielen hier die im Bindegewebe lebenden Mikrofilarien die Hauptrolle in der Pathogenese. Anscheinend durch das Freiwerden von Bestandteilen abgestorbener Mikrofilarien kommt es zu krankhaften Hautveränderungen wie chronischer Dermatitis und Sklerodermie. Die schwerstwiegenden Folgen der Onchocercose sind entzündliche und degenerative Prozesse der Augen, die mit Erblindung enden können ("river-blindness"). In stark befallenen Gebieten West- und Zentralafrikas sind 4 bis 10% der Bevölkerung blind⁶⁸⁾.

1.2 Chemotherapie der Filariosen

Für die Behandlung der Filariosen stehen bis jetzt nur zwei Substanzen zur Verfügung.

Diethylcarbamazin (I), dessen filaricide Wirkung 1947 entdeckt wurde³⁹⁾, löste die bis dahin verwendeten hochtoxischen Antimon- und Arsenpräparate ab.



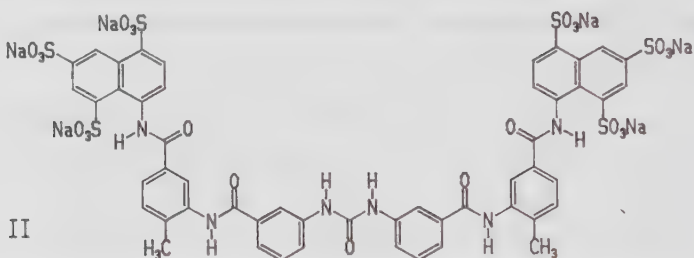
Es ist gut wirksam gegen die Mikrofilarien aller vier genannten Arten, die bereits in den ersten Behandlungstagen weitgehend abgetötet werden, und bei ausreichender Dosierung auch gegen die erwachsenen Würmer von *W. bancrofti*, *B. malayi* und *Loa loa*. Gegen die Makrofilarien von *O. volvulus* zeigt Diethylcarbamazin dagegen kaum Wirkung^{37,68)}.

Das Medikament selber ist relativ untoxisch. Nebenwirkungen treten jedoch durch Reaktion auf Körpersubstanzen absterbender Filarien auf. Schwerwiegende allergische Reaktionen werden vor allem bei der Behandlung der Onchocercose beobachtet⁶⁸⁾.

Suramin (II) ist die einzige Substanz, die zur Bekämpfung der Makrofilarien von *O. volvulus* zur Verfügung steht. Es wirkt dagegen nur in geringem Maß gegen die Mikrofilarien.

Die Wirksamkeit des seit 1920 zur Therapie der Trypanosomiasis eingesetzten Medikaments bei Onchocercose wurde 1947 von van Hoof entdeckt¹⁰⁷⁾. Suramin ist peroral unwirksam, es muß i. v. injiziert werden (1 g/ Woche). Eine Wirkung tritt erst nach 4 bis 5

Wochen ein. Es wird aufgrund seiner Struktur als großes Molekül mit vielen Sulfonsäuregruppen stark an Serumproteine gebunden und nur sehr langsam ausgeschieden.



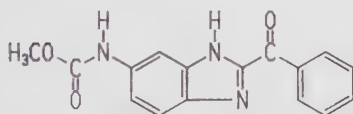
Bei der Behandlung mit Suramin werden vielfältige und z. T. schwerwiegende Nebenwirkungen wie Kollaps- und Schockzustände bei der ersten Injektion und stärkere Parenchymschädigungen der Niere beobachtet. Durch das Absterben der Filarien können weiter allergische Reaktionen bis hin zu tiefen Abszessen auftreten⁶⁸⁾.

Andere Substanzen wurden bisher lediglich im Tierversuch oder in ersten klinischen Prüfungen auf filaricide Wirksamkeit getestet³⁷⁾.

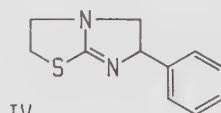
Das Breitbandanthelmentikum Mebendazol (III) erwies sich dabei in einer kontrollierten Studie⁸³⁾ als ähnlich wirksam gegen die Mikrofilarien von *O. volvulus* wie Diethylcarbamazin, während Levamisol (IV) keine signifikante Wirkung zeigte. IV war dagegen wirksam gegen *W. bancrofti* und *B. malayi*⁶⁴⁾. Bei lokaler Anwendung am Auge zeigte es eine gute mikrofilaricide Wirkung bei *O. volvulus*⁵⁰⁾.

Verschiedene andere Substanzen waren im Tierversuch wirksam, ihre

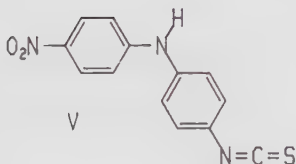
Effektivität war aber oft bei verschiedenen Modellinfektionen unterschiedlich. Dazu gehören Amoscanat (V), das trypanocide Homidiumbromid (VI)³⁷⁾, einige Nitrofurane, z. B. Nitrofurantoin (VII)¹¹⁰⁾ und das bei Bilharziose eingesetzte Metrifonat (VIII)¹⁰²⁾. Ebenfalls variierend, insgesamt aber unbefriedigend, waren die Ergebnisse bei der Prüfung von Avermectinen, antiparasitär wirkenden makrocyclischen Lactonen aus *Streptomyces avermitilis*²¹⁾. Nach einem japanischen Patent⁸²⁾ soll sogar Knoblauchpulver effektiv gegen eine Filarieninfektion beim Hund sein.



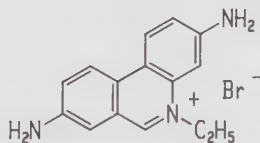
III



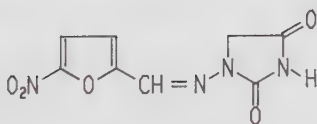
IV



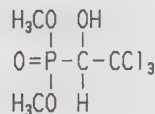
V



VI



VII



VIII

2 Problemstellung

2.1 Allgemeines

Über die Biochemie der Filarien und Besonderheiten in ihrem Metabolismus ist auch heute noch sehr wenig bekannt⁹²⁾. Auch der Wirkungsmechanismus der filariciden Substanzen ist nicht vollständig geklärt.

Neuere Arbeiten^{104,105)} berichten über einen Eingriff des Suramins in den Energiestoffwechsel von *O. volvulus*, der wahrscheinlich hauptsächlich über anaerobe Glykolyse verläuft^{92,104)}. Suramin bewirkte eine deutliche Hemmung der aus dieser Filarienart isolierten Enzyme Lactatdehydrogenase und Malatdehydrogenase, so daß seine Wirkung auf einer Blockade der Reoxidation von NADH, das beim glykolytischen Abbau entsteht, beruhen könnte. Auch eine NADP-abhängige Malatdehydrogenase wurde durch Suramin gehemmt. Dieser Angriffspunkt könnte die Bereitstellung von NADPH als reduzierendes Agens für biochemische Reaktionen beeinflussen¹⁰⁵⁾.

In anderen Arbeiten werden weitere Interaktionen von Suramin mit Filarienzymen wie 10-Formyltetrahydrofolatdehydrogenase⁴⁷⁾, Proteinkinase¹⁰³⁾ und RNA-Polymerase³⁶⁾ beschrieben.

Insgesamt geben diese Ergebnisse aber noch wenig Ansatzpunkte für eine rationelle Arzneimittelsynthese, die auf der Ausnutzung von Unterschieden im Metabolismus zwischen Parasit und Wirt beruht.

Die im Arbeitskreis durchgeführten Synthesen potentieller Wirkstoffe gegen Onchocercose gingen deshalb vom Suramin, der einzigen bekannten wirksamen Verbindung, als Leitsubstanz aus.

2.2 Ergebnisse anderer Arbeiten im Arbeitskreis

Bei den bisher auf diesem Gebiet durchgeführten Arbeiten^{43,94)} wurden hauptsächlich Veränderungen der anionischen Endgruppen des Suramins vorgenommen.

So wurden die Auswirkungen des Ersatzes der Naphthylamintrisulfonsäuregruppe gegen verschiedene aliphatische Aminosäuren und gegen aromatische und araliphatische Phosphonsäureverbindungen untersucht. Außerdem wurde das Substitutionsmuster der Aminobenzoylgruppen verändert.

Mehrere der dargestellten Substanzen zeigten im ersten Screening eine filaricide Wirkung, wobei aber keine die des Suramins übertraf.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen sind somit Sulfonsäuregruppen für eine Wirkung nicht unbedingt erforderlich.

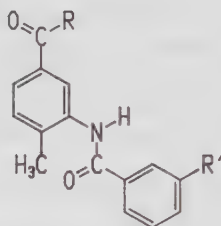
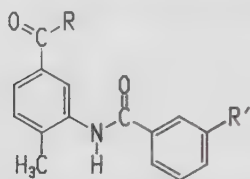
Die Molekülgröße des Suramins ist ebenfalls keine Voraussetzung für eine Wirksamkeit. Es zeigten vielmehr auch einfache Moleküle, die weder die Naphthylamintrisulfonsäure noch die zentrale Harnstoffgruppe enthalten und bei denen kaum noch Ähnlichkeit mit Suramin erkennbar ist, eine Wirkung.

2.3 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welche Auswirkungen eine Abwandlung der Aminobenzoylgruppen des Suramins auf dessen Wirkung hat.

Im Suramin sind diese Gruppen frei drehbar. Aufgrund der Mesomeriemöglichkeiten der Amidgruppen ist zu erwarten, daß das Suraminmolekül bevorzugt in Konformationen vorliegt, in denen alle

aromatischen Ringe koplanar angeordnet sind. Für solche Konformeren gibt es mehrere Möglichkeiten.

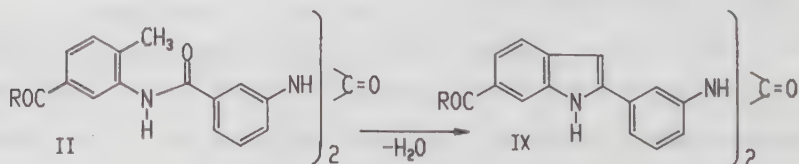


Aus den Strukturbeispielen ist ersichtlich, daß dadurch die polaren Endgruppen des Suramins unterschiedliche Abstände voneinander einnehmen können.

Bei den darzustellenden Suraminanalogen sollte die freie Drehbarkeit der Aminobenzoylgruppen aufgehoben werden.

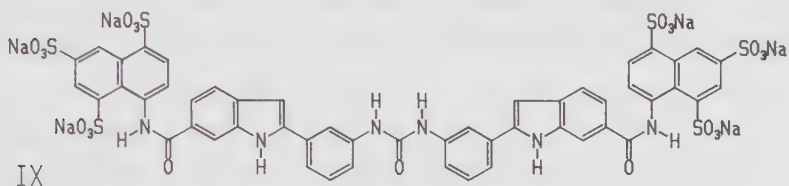
Die Anregung zu dieser Intention gaben Arbeiten auf dem Gebiet der trypanociden Diamidino-Stilbene⁹³⁾. Eine Fixierung der trans-Stilben-Struktur durch Ringschluß, wodurch z. B. Amidine vom Typ X (s. S. 10) entstehen¹⁸⁾, führte zu einer deutlich gesteigerten Wirksamkeit.

Im Suramin könnte die Festlegung einer sterischen Anordnung durch eine Verknüpfung der für eine trypanocide Wirkung essentiellen Methylgruppe und der benachbarten Carbonylgruppe erreicht werden. Rein formal durch H_2O -Abspaltung würde dabei ein Indol IX entstehen.



Durch Darstellung verschieden substituierter 2-Phenylindole und ihren Einbau in das Gesamtmolekül des Suramins sollte die Bedeutung dieser Strukturähnlichkeit geklärt werden.

Das dem Suramin analoge Endprodukt wäre Substanz IX:

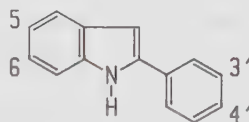


Abwandlungen dieser Grundstruktur sollten durch den Einsatz mehrerer isomerer 2-Phenylindole erfolgen. Im einzelnen sollten folgende Isomere dargestellt werden:

$R = 5-COR' / R' = 3'-NHR'$

$R = 6-COR' / R' = 4'-NHR'$

$R = 5-COR' / R' = 4'-NHR'$



Außerdem sollte das 2-Phenylindol umgekehrt in das Gesamtmolekül eingebaut werden; dazu müßte die Aminogruppe im Benzolring des Indols und die Carboxylfunktion im Phenylrest vorliegen.

Zur Prüfung der Wirksamkeit von Teilstrukturen des Suramins sollten weiter 2-Phenylindole dargestellt werden, die nur einen Substituenten enthalten.

Einfache Indolderivate zeigen vielfältige biologische Wirkungen¹⁰⁸⁾.

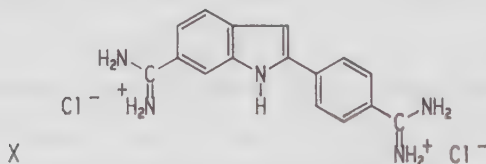
In einem Screening solcher Indole zur Prüfung des Einflusses von Substituenten auf ihre baktericiden Eigenschaften erwiesen sich besonders Nitro- und Haloindole als wirksam, während z. B. Indolcarbonsäuren keine Wirkung zeigten¹⁰⁸⁾. Aus diesem Grund und

nach den bisher im Arbeitskreis gemachten Erfahrungen (s. 2.2) sollten insbesondere auch Synthesezwischenstufen, etwa brom- und nitrosubstituierte 2-Phenylindole, auf filaricide Eigenschaften getestet werden. Außerdem sollten einfache Derivate dieser Verbindungen wie acetylierte Aminoindole, Diethylamide und Ester für die biologische Prüfung dargestellt werden.

2.4 Hinweise auf biologische Aktivität von 2-Phenylindolen und Hydrazonen

Außer der beschriebenen strukturellen Ähnlichkeit des 2-Phenylindols mit Teilstrukturen des Suramins lassen weitere Gründe diese Struktur als Grundkörper interessant erscheinen.

Das 4',6-Diamidin des 2-Phenylindols (X) besitzt eine überragende Wirksamkeit gegen *Trypanosoma congolense*¹⁸⁾.



Diese Tatsache hat insofern Bedeutung, als für die Wirksamkeit von Suramin bei Filarien- und bei Trypanosomeninfektionen ein gleicher oder mindestens ähnlicher Wirkungsmechanismus postuliert wird³⁶⁾.

Eine anthelmintische Wirkung von Indolen ist nicht beschrieben. Das sehr ähnliche 2-Phenylbenzimidazol und einige im Phenylrest substituierte Derivate waren dagegen im Tierversuch anthelmintisch wirksam¹⁶⁾. Verschiedene substituierte 2-Phenylindole erwiesen sich als wirksame Fungicide⁵⁷⁾, einige Derivate zeigten baktericide Eigenschaften^{41,72)}.

2-Phenylindol und verschiedene Derivate werden als Stabilisatoren für PVC-Kunststoffe verwendet. In diesem Zusammenhang durchgeführte toxikologische Prüfungen ergaben befriedigende Ergebnisse⁷⁵⁾. Schließlich könnte die Beobachtung, daß das Indolamin Serotonin bei verschiedenen parasitären Helminthen sowohl bei der Regulierung ihrer Mobilität als auch ihres Energiestoffwechsels eine entscheidende Rolle zu spielen scheint^{61,63)}, in diesem Zusammenhang von Interesse sein.

Für die als Ausgangssubstanzen der Indolsynthese dargestellten Acetophenon-phenylhydrazone finden sich in der Literatur ebenfalls mehrere Hinweise auf eine biologische Aktivität. Einige Derivate zeigten bei in vitro-Versuchen eine tuberkulostatische Wirkung⁴⁸⁾, andere hatten insekticide Eigenschaften⁶⁶⁾. Besonders interessant aber ist die Tatsache, daß bestimmte Derivate der - strukturell ähnlichen - "Benzoylchloridphenylhydrazone" gegenwärtig als mögliche neue Breitbandanthelmintika angesehen werden⁸¹⁾.

3 Anmerkungen zur biologischen Prüfung

Die verschiedenen Filarienarten sind relativ wirtsspezifisch. Von den humanpathogenen Arten läßt sich nur *Brugia malayi* auf Versuchstiere übertragen. Eine Übertragung von *O. volvulus* ist bisher nicht möglich. Eine übliche Behandlungsmethode der Onchocercose besteht in der chirurgischen Entfernung der "Onchocerca-Knoten". Es ist gelungen, aus diesen Knoten die Makrofilarien zu isolieren und mehrere Wochen in vitro am Leben zu halten⁹⁵⁾. Für das Screening von potentiell filariciden Substanzen haben diese Arbeiten noch keine Bedeutung.

Nachdem die Wirksamkeit von Suramin auf verschiedene isolierte Enzyme aus *O. volvulus* nachgewiesen werden konnte (s. S. 6), erschien die Prüfung der Hemmwirkung auf diese Enzyme als einfache Screeningmethode naheliegend. Erste Versuchsreihen mit Malatdehydrogenase ergaben aber leider keine signifikante Korrelation zwischen einer Enzymhemmung und einer in vivo-Wirkung im Tierversuch¹⁰⁶⁾.

Bisher wird deshalb die biologische Prüfung potentiell filaricider Substanzen hauptsächlich am Kleintier mit verschiedenen Modellinfektionen durchgeführt. Die verwendeten Filarienarten unterscheiden sich in ihrem Ansprechen auf Chemotherapeutika häufig deutlich von den humanpathogenen Arten. Um im Rahmen der Möglichkeiten falsch positive bzw. negative Ergebnisse zu reduzieren, ist es üblich, das Screening an mehreren Tiermodellen durchzuführen.

Die biologische Prüfung ist aufwendig und langwierig. Nach Infizierung der Versuchstiere mit einer bestimmten Menge infektiöser Filarienlarven ist eine Inkubationszeit von etwa 10 Wochen bis zum

Beginn der Behandlung notwendig. Dann werden die Testsubstanzen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen s.c. oder i.p. appliziert. Durch mehrere Blutuntersuchungen nach Therapieende kann die Wirkung auf die Mikrofilarien festgestellt werden. Die Überprüfung einer evtl. makrofilariciden Wirkung erfolgt mehrere Monate nach Versuchsbeginn durch Sektion der Tiere und Bestimmung der Anzahl noch lebender Makrofilarien.

Bisher wurde eine Auswahl der dargestellten 2-Phenylindole und Hydrazone von Dr. Schütze, Gießen, auf ihre biologische Wirkung geprüft. Das Screening wurde an den Filarienarten *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema viteae*, *Brugia malayi* und *Brugia pahangi* durchgeführt; als Wirt diente in allen Fällen *Mastomys natalensis* ("multimammate rat").

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen liegen noch nicht vor.

4 Chemisch-theoretischer Teil

4.1 Syntheseweg - Übersicht

Die Darstellung der 2-Phenylindole **4** bis **26** (Tab. 1, S. 19) erfolgte aus den Hydrazonen **1a** bis **1q** (Tab. 6, S. 104) durch Fischer Indolsynthese. Dabei erwies sich die Umsetzung in Polyphosphorsäure (PPA)/ Toluol in Anlehnung an ein Verfahren von Guy³⁴⁾ als besonders günstig.

Indole mit einer Nitrogruppe (als Vorstufe der Harnstofffunktion) im Phenylrest konnten direkt durch Cyclisierung entsprechender Nitroacetophenon-phenylhydrazone erhalten werden. Im Benzolring des Indols nitrierte Derivate ließen sich dagegen nicht aus Acetophenon-nitrophenylhydrazonen darstellen. Durch Nitrierung in konzentrierter Schwefelsäure konnten aber aus den Indolen **4**, **24**, **26**, **58** und **60** die entsprechenden 5-Nitroverbindungen **61** bis **65** erhalten werden.

Als Ausgangssubstanzen für die angestrebten Carbonsäuren wurden die bromsubstituierten Indole eingesetzt. Im ersten Syntheseschritt wurde Brom gegen die Cyanogruppe ausgetauscht (Rosenmund-von Braun-Synthese). Die im Benzolring des Indols mit Cyanogruppen substituierten Derivate **30** bis **36** konnten nur über die Zwischenstufen der Carboximidsäuremethylesterhydrochloride **37** bis **43** und Carbonsäureester **44** bis **50** zu den Indolcarbonsäuren **51** bis **57** umgesetzt werden (Tab. 2, S. 42).

Dagegen konnten die Indolylbenzonitrile **24**, **58**, **62** und **63** direkt zu den Benzoessäuren **26**, **60**, **64** und **65** verseift werden.

Die Darstellung der Säurechloride **66** bis **70** erfolgte durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid in Ether. Als ähnlich reaktive Säurederivate wurden die Imidazolide **71** und **72** hergestellt.

Beide Vorstufen ließen sich glatt in die Diethylamide **73** bis **77** überführen. Es gelang dagegen nicht, sie mit Naphthylamintrisulfonsäure zur Reaktion zu bringen.

Durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitroindole wurden die Aminoindole **82** bis **90**, **93** und **94** dargestellt (Tab. 3, S. 80). Eine Auswahl dieser Amine wurde zu den Verbindungen **95** bis **101** acetyliert (Tab. 4, S. 80).

Die Darstellung der Harnstoffe **102** bis **108** gelang durch Umsetzung der Aminoindole mit N,N'-Carbonylbisimidazol (Tab. 5, S. 80).

Der carboxylsubstituierte Harnstoff **109** wurde durch Verseifung des Esters **104** erhalten.

4.2 Synthese von Hydrazonen

Häufig werden die Einzelkomponenten Arylhydrazin und Keton ohne vorherige Isolierung des Hydrazons direkt den Bedingungen der Indolsynthese nach Fischer unterworfen⁸⁶⁾. Bei entsprechenden Versuchen ließen sich aber bessere Ergebnisse beim Einsatz der Hydrazone erzielen. Reaktionen von Phenylhydrazin mit 2-Phenylindol bei der Fischer-Synthese sind beschrieben²⁰⁾. Es entstand 3-Amino-2-phenylindol und durch oxidative Dimerisierung das entsprechend substituierte Indolyidenaminoindol. Die Bildung solcher Nebenprodukte könnte der Grund für die niedrigere Ausbeute beim Einsatz der Einzelkomponenten sein.

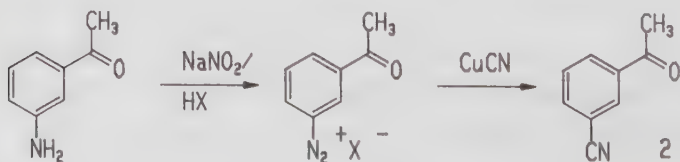
Die stabilen Hydrazone wurden außerdem als Testsubstanzen für die biologische Prüfung dargestellt.

Tab. 6 (S. 104) gibt eine Übersicht über die synthetisierten Hydrazone **1a** bis **1y** und ihre wichtigsten analytischen Daten.

Sie wurden i. allg. aus käuflichen Acetophenonen und Phenylhydrazinen bzw. deren Hydrochloriden in wässrig-alkoholischer Lösung unter Zusatz von Eisessig dargestellt^{25,71b)} (Formelschema 2).

Lediglich 3-Acetylbenzonnitril (**2**) wurde aus dem entsprechenden Amin über das Diazoniumsalz^{71b,91)} und anschließende Sandmeyer-Reaktion^{58,65)} erhalten (Formelschema 1).

Formelschema 1



4-Aminoacetophenon wurde vor der Umsetzung zum Hydrazon zu **3** acetyliert.

3-Nitroacetophenon-4-cyanophenylhydrazon **1r** wurde aus dem entsprechenden Bromderivat **1f** durch Rosenmund-von Braun-Synthese dargestellt (s. 4.4.1.2).

4.3 Synthese von Indolen nach Fischer

4.3.1 Einleitung

Unter den verschiedenen Methoden zur Darstellung von Indolen wird der Synthese nach Fischer aufgrund ihres großen Anwendungsbereiches besondere Bedeutung beigemessen⁴²⁾.

Die Reaktion beruht auf der über eine Benzidinumlagerung verlaufenden Cyclisierung von Arylhydrazonen unter Elimination von Ammoniak; sie wird ganz allgemein von Säuren und von Metallsalzen, die mit organischen Liganden Komplexe bilden können, katalysiert⁸⁴⁾. Bis 1957 wurden schon etwa 30 verschiedene Substanzen als Katalysatoren erprobt⁴⁾.

Der Erfolg der Synthese hängt außer von den Eigenschaften der eingesetzten Arylhydrazone in entscheidendem Maße vom verwendeten Katalysator und weiterhin von Faktoren wie Lösungsmittel und Temperatur ab. Die Optimierung aller Reaktionsbedingungen ist i. allg. nur empirisch möglich.

Aus den im folgenden aufgeführten Gründen wurde in dieser Arbeit fast ausschließlich PPA⁷⁷⁾ als Katalysator verwendet. Nach Robinson scheint PPA insbesondere für Indole geeignet, bei deren Cyclisierung die Methylgruppe eines Methylketons beteiligt ist, während viele andere Katalysatoren bei diesen Substanzen versagen⁸⁶⁾. So wurde

PPA als Katalysator für die Fischer-Synthese erstmals bei der Darstellung des bis dahin nur unter drastischen Reaktionsbedingungen⁹⁷⁾ erhältlichen 2-Phenylindols eingesetzt⁵²⁾. Einige der bekannten und in der vorliegenden Arbeit beschriebenen substituierten 2-Phenylindole (z. B. **11**, **18**, **22**, **23**) wurden ebenfalls mit Erfolg PPA-katalysiert dargestellt.

Nach diesen Literaturvorschriften^{3,18,52,54)} wird PPA gleichzeitig als Lösungsmittel und deshalb in großem Überschuß eingesetzt. Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze ist aufgrund der stark exothermen Hydrolyse der PPA deshalb oft schwierig. PPA ist außerdem eine viskose Substanz, die erst bei ca. 80°C rührfähig wird. Eine Temperaturkontrolle während der Reaktion ist relativ schlecht durchführbar.

Eine entscheidende Verbesserung stellt deshalb ein Verfahren dar, bei dem durch Zugabe eines geeigneten organischen Lösungsmittels die Menge an PPA verringert werden kann und die Umsetzung in einem Zweiphasensystem durchgeführt wird³⁴⁾. Beschrieben ist die Darstellung von 2-Phenylindol (**4**) in PPA (4 Teile)/Xylol-Gemisch, das 90 min auf 130°C erhitzt wurde, in 83%iger Ausbeute.

Bei eigenen Versuchen erwies sich Toluol für diesen Zweck als gut geeignet. Viele der eingesetzten Hydrazone waren - zumindest in der Hitze - gut in Toluol löslich. Die heiße Lösung wurde der erhitzten PPA (5 Teile) zugesetzt. Schwerlösliche Hydrazone wurden portionsweise zur heißen PPA/Toluol-Mischung gegeben.

Zur Erprobung der Methode wurde Acetophenon-phenylhydrazon (**1a**) zu **4** cyclisiert. Dabei zeigte sich, daß schon eine Reaktionszeit von 10 min bei einer Temperatur von 120°C ausreichend für eine vollständige Umsetzung war.

4.3.2. Übersicht

Formelschema 2

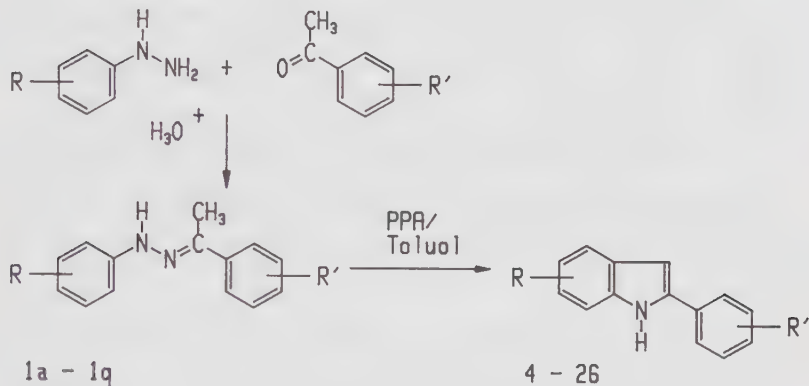


Tabelle 1

Übersicht über die nach Fischer dargestellten 2-Phenylindole

Nr	R an			R' an	
	C-4	C-5	C-6	C-3'	C-4'
4	H	H	H	H	H
5	H	H	H	NO ₂	H
6	H	Br	H	H	H
7	H	Cl	H	NO ₂	H
8	H	Br	H	NO ₂	H
9	H	H	Br	NO ₂	H
10	Br	H	H	NO ₂	H
11	H	H	Br	Br	H
12	Br	H	H	Br	H
13	H	H	H	H	NO ₂
14	H	H	H	H	NHAc
15	H	Br	H	H	NHAc

Nr	R an			R- an	
	C-4	C-5	C-6	C-3'	C-4'
16	H	Br	H	H	NO ₂
17	H	Cl	H	H	NO ₂
18	H	H	Br	H	NO ₂
19	Br	H	H	H	NO ₂
20	H	H	Br	H	Br
21	Br	H	H	H	Br
22	H	H	H	H	Br
23	H	H	H	Br	H
24	H	H	H	CN	H
25	H	H	H	CONH ₂	H
26	H	H	H	COOH	H

12: nur im Gemisch mit 11

26: mit H₃PO₄ als Katalysator

Die in Tab. 1 aufgeführten Indole (außer **26**) wurden nach der unter 4.3.1 beschriebenen Methode - evtl. mit geringen Variationen der Reaktionsbedingungen - synthetisiert (Formelschema 2).

Zur Darstellung von Indolen, die auf diesem Weg nicht erhalten werden konnten, erwiesen sich andere erprobte Katalysatoren als ebenso wenig geeignet.

Der entscheidende Faktor für Erfolg oder Versagen der Synthese war das Vorhandensein und die Position einer Nitrogruppe im Hydrazon. Aus dieser Tatsache ergibt sich die Einteilung der folgenden Abschnitte:

In 4.3.3 wird die Cyclisierung von Hydrazonen ohne Nitrogruppe und von 3-Nitroacetophenon-phenylhydrazonen beschrieben, die ohne Schwierigkeiten in hoher Ausbeute verlief.

Abschnitt 4.3.4 befaßt sich mit der Umsetzung von 4-Nitroacetophenon-phenylhydrazonen. Sie reagierten erst bei Erreichen einer bestimmten Temperatur und dann so heftig, daß die Umsetzung insbesondere bei größeren Ansätzen schlecht zu kontrollieren war. Es entstanden größere Mengen an Zersetzungsprodukten. Hier wurden deshalb Variationen des Verfahrens und andere Synthesewege erprobt.

Unter 4.3.5 sind Versuche beschrieben, Indole aus Hydrazonen, die die Nitrogruppe in 4-Stellung des Phenylhydrazinrings enthalten, darzustellen. Da diese Versuche sich als erfolglos herausstellten, wurden schließlich Hydrazone ohne Substituenten im Phenylhydrazinring zu Indolen umgesetzt - eine Reaktion, die analog 4.3.3 ohne Schwierigkeiten verlief. Die Nitrogruppe wurde in einer späteren Stufe der Synthese eingefügt.

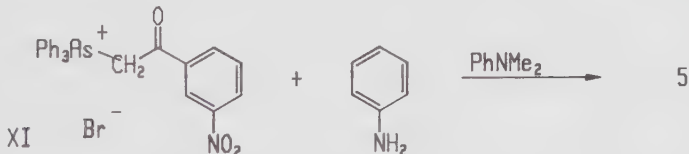
4.3.3 Synthese von 2-Phenylindolen mit R' = H, 3'-NO₂, 3'-Br

4.3.3.1 Unsubstituierte und 5-substituierte Indole

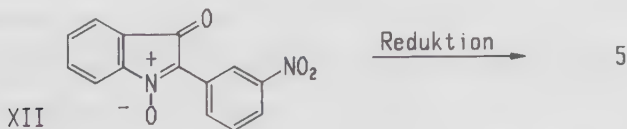
Um einerseits die Umsetzung von Nitrophenylindolen zu Aminen und Derivaten und andererseits die Umsetzung von bromsubstituierten Indolen zu Carbonsäuren und -säurederivaten getrennt zu erproben, wurden 2-(3-Nitrophenyl)-indol (**5**) und 5-Brom-2-phenylindol (**6**) dargestellt.

In der Literatur sind verschiedene Synthesewege zur Darstellung von **5** beschrieben. Die Umsetzung in PPA nach Fischer verlief erfolgreich (Ausb.: 50%)¹⁵⁾.

Nach einer neueren Methode wird **5** aus Nitrophenacyltriphenylarsoniumbromid (XI) und Anilin dargestellt⁹⁾. Die Ausbeute liegt mit 52% in vergleichbarer Höhe.



5 ist ferner in 57%iger Ausbeute aus entsprechend substituiertem Isatogen (XII) durch Reduktion mit Thioalkohol oder Thiophenol in Gegenwart von Borfluorid darstellbar¹⁷⁾.



Die in 4.3.1 beschriebene Umsetzung im Zweiphasensystem PPA/Toluol ergab **5** mit einer Rohausbeute von 85% und ein analysenreines Produkt in 60%iger Ausbeute. Mit der entwickelten Arbeitsmethode wird somit im Vergleich mit obigen Literaturangaben ein durchaus akzeptables Ergebnis erzielt.

5-Brom-2-phenylindol (**6**) wird ohne Angabe der Darstellungsmethode und physikalischer Daten erstmals in einer 1982 erschienenen Arbeit erwähnt⁴¹⁾. Es ließ sich nach der beschriebenen Standardmethode in guter Ausbeute darstellen. Das Verfahren erwies sich somit auch für die Darstellung von Indolen, die im Benzolring mit Halogen substituiert sind, als geeignet.

Erwartungsgemäß glatt verlief auch die Synthese von 5-Chlor-2-(3-nitrophenyl)-indol (**7**), das eine Kombination der Strukturelemente von **5** und **6** enthält. Die erzielte Ausbeute lag höher als die bei der für **5** beschriebenen Synthese aus Phenacyltriphenylarsoniumbromid⁹⁾. Aus unerklärlichen Gründen lag der Schmelzpunkt von **7** um 60°C über den Literaturangaben. Die Lage der NH-Valenzschwingung stimmte dagegen mit der dort angegebenen überein.

5-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (**8**) wurde zur Darstellung der 5- und 3'-substituierten Folgeprodukte in größeren Mengen benötigt. Die verwendete Synthesemethode erwies sich hier für Ansatzgrößen von etwa 0,2 mol als gut durchführbar. Der Temperaturanstieg beim Einsetzen der Reaktion war durch das siedende und rückflußgekühlte Toluol nicht so stark, als daß der Ansatz zur Vermeidung von Zersetzungsprodukten gekühlt werden mußte - ein Verfahren, daß bei der Verwendung von PPA ohne organisches Lösungsmittel als erforderlich angesehen wird⁵²⁾.

Es entstand ein reines Produkt in hoher Ausbeute.

Strukturbeweise:

Die erfolgreiche Umsetzung lässt sich vor allem anhand der Ergebnisse der Massenspektren und der ^1H -NMR-Spektren nachweisen. Abb. 1 zeigt das Massenspektrum von **8**, an dem gleichzeitig auch typische Eigenschaften und Abbauwege, die bei den meisten dargestellten 2-Phenylindolderivaten zu beobachten waren, dargelegt werden sollen. Fast alle Verbindungen zeigen einen starken Molpeak, der oft gleichzeitig Basispeak ist. Bei **8** wird der Molpeak m/z 316 (93%) von dem für Monobromverbindungen charakteristischen $M+2$ -Peak gleicher Intensität begleitet.

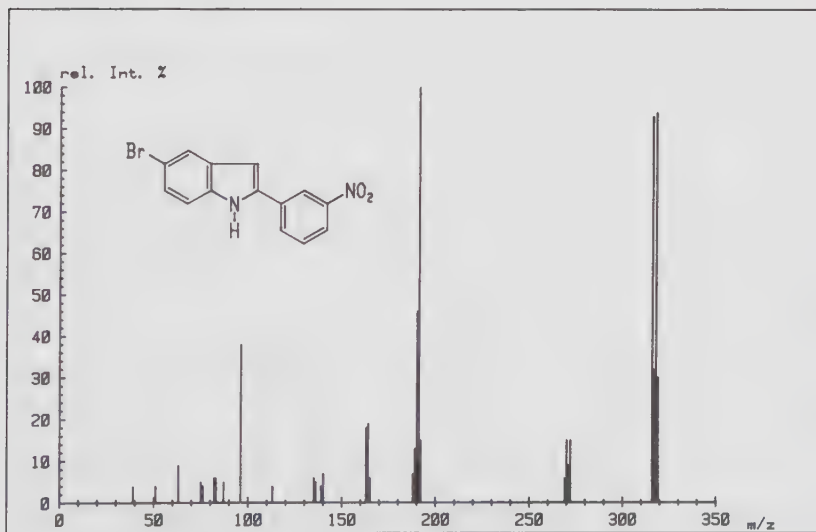


Abb. 1: Massenspektrum von **8** (180°C)

Das Molekül-Ion zerfällt nun wie bei fast allen Derivaten zunächst unter Abspaltung der Substituenten. Das erste Abbauprodukt von **8** entsteht durch Eliminierung der Nitrogruppe. Die Fragment-Ionen m/z 270 und 272 zeigen die typische $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ -Isotopenverteilung. Durch Abspaltung von Brom entsteht das 2-Phenylindol-Ion, das als Basispeak m/z 191 registriert wird. Dieses zerfällt in charakteristischer Weise. Immer zu beobachten sind die unter Eliminierung von HCN und H_2CN entstehenden Bruchstücke m/z 164 und 163, die der Bildung von Fluorenyl-Ionen zugeschrieben werden⁷⁹⁾. Andere Fragment-Ionen entstehen durch Abspaltung von C_6H_5 und $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$, sie sind jedoch meistens von geringer Intensität. Im unteren Massenbereich treten die für Aromaten typischen Bruchstücke auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **8** (Abb. 2, 3) zeigt im Bereich von etwa 7 bis 9 ppm 8 aromatische Protonen, die sich wie folgt zuordnen lassen: Bei höchstem Feld wird H-3 als Singulett registriert. Bei abnehmender Feldstärke treten H-6 als Dublett vom Dublett, H-7 als Dublett mit $^3J = 8,5$ Hz und H-4 als Dublett mit $^4J = 1,5$ Hz in Resonanz. Die Protonen des Phenylrestes erscheinen aufgrund der starken Entschirmung durch die Nitrogruppe bei tieferem Feld. Sie zeigen das für 1,3-disubstituierte Benzole charakteristische Kopplungsmuster. Das NH-Proton des Indols erscheint als leicht verbreitertes Signal bei 12,10 ppm, es wird nach dem Austausch mit D_2O nicht mehr registriert.

Im IR-Spektrum von **8** können schließlich als charakteristische Banden die NH-Valenzschwingung bei 3360 cm^{-1} und die Absorptionen der Nitrogruppe bei 1510 und 1340 cm^{-1} registriert werden.

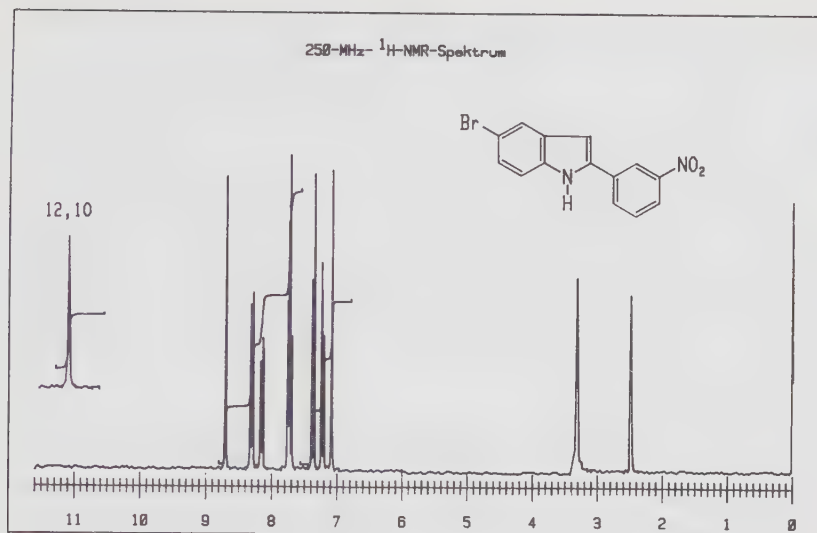


Abb. 2: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **8** (DMSO- d_6)

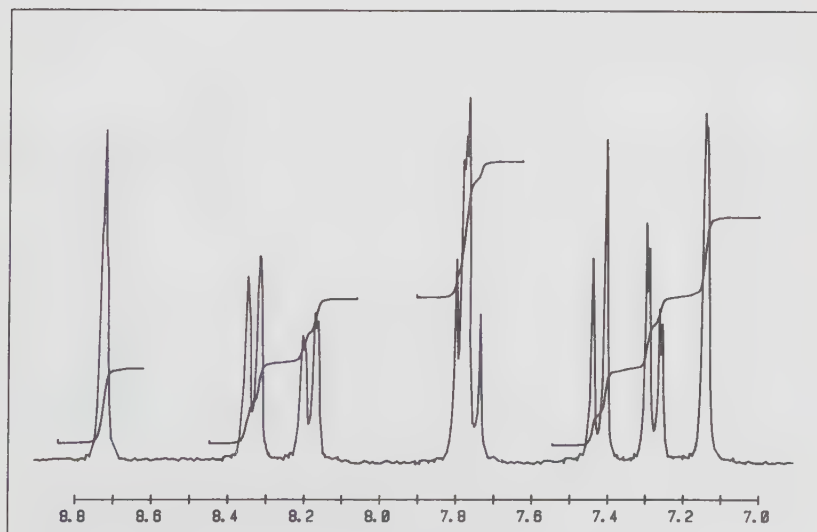


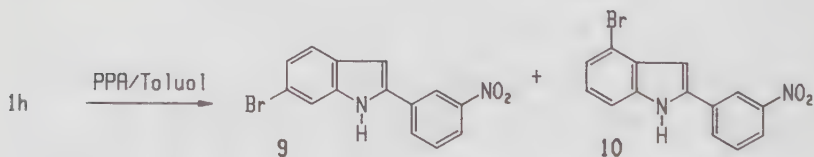
Abb. 3: Ausschnitt aus der gespreizten Aufnahme der Abb. 2

4.3.3.2 4- und 6-substituierte Indole / Isomerentrennung

Aus Hydrazonen, die in m-Stellung des Phenylhydrazinrings substituiert sind, können bei der Indolsynthese nach Fischer 4- und 6-substituierte Produkte entstehen^{42,84}). Das Mengenverhältnis der beiden Isomeren ist dabei vor allem von den Eigenschaften des Substituenten abhängig. Während Substituenten mit +M- und +I-Effekt einen größeren Anteil an 6-substituiertem Indol ergeben, führen solche mit -M- und -I-Effekt zur vermehrten Bildung von 4-substituiertem Produkt.

Bei der Umsetzung von halogensubstituierten Phenylhydrazonen ist sowohl die Bildung von entweder 4- oder 6-substituierten Indolen als auch von Gemischen beider Isomeren beschrieben^{70,84}).

Die Umsetzung von 3-Nitroacetophenon-3-bromphenylhydrazon (**1h**) in PPA/Toluol ergab in guter Ausbeute beide Isomeren laut NMR zu etwa gleichen Teilen.



Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zum in der Literatur¹⁸⁾ beschriebenen Verhalten des entsprechenden, auch im Phenylrest mit Brom substituierten Indols, bei dem nur das 6-Brom-2-(3-bromphenyl)-indol (**11**) isoliert wurde.

Auch die genaue Einhaltung der Literaturangaben bei der Cyclisierung von **1h** (ungelöstes Hydrazon in PPA/ Temperatur/ Zeit) änderte das Ergebnis nicht.

Als Vergleichssubstanz wurde deshalb das beschriebene Indol **11** dargestellt. Aus dem Rohprodukt, das laut DC aus 2 Substanzen bestand, konnte durch Umkristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel (Eisessig) reines **11** in 24%iger Ausbeute isoliert werden. Aus dem Filtrat wurde in 30%iger Ausbeute ein Isomerengemisch aus **11** und dem 4-Bromderivat **12** im Verhältnis 1:1 isoliert. (Bei der in der Literatur angegebenen Ausbeute von 63% ist nicht ersichtlich, ob es sich um die Rohausbeute oder das reine **11** handelt.)

Durch Umkristallisation aus Eisessig konnte eine Isomerentrennung bei 6- und 4-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (**9/10**) nicht erreicht werden - ein weiteres Beispiel für das in der Literatur beschriebene Verhalten von isomeren Indolgemischen, bei denen sich erfolgreiche Trennungsmethoden auch auf chemisch sehr ähnliche Substanzen nicht übertragen lassen⁷⁶⁾.

Weder die Umkristallisation aus anderen erprobten Lösungsmitteln noch Versuche mit SC führten zu einer Trennung von **9** und **10**. Ein Teilerfolg konnte schließlich durch mehrmaliges Auskochen des Rohproduktes mit Ether erzielt werden. Es ging bevorzugt das 6-Isomere **9** in Lösung. Als Rückstand verblieb reines 4-Isomer **10**, während im Filtrat das gewünschte Produkt **9** auf 70% angereichert war. Seine Reindarstellung gelang nur unter erheblichen Substanzverlusten durch wiederholte Umkristallisation.

Zur Darstellung der Folgeprodukte erwies sich die durch Behandlung mit Ether erzielte Anreicherung aber als ausreichend, da bei der Pinner-Synthese mit den aus den Bromisomeren dargestellten Nitrilen bevorzugt das 6-Isomer reagiert (s. 4.4.2.2).

Strukturbeweise:

Wie zu erwarten, sind sowohl die Massenspektren von **9** und **10** als auch die für die funktionellen Gruppen charakteristischen Banden in den IR-Spektren mit denen des 5-Bromderivates **8** nahezu identisch. Die Stellung der Substituenten im Indol kann aus den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen abgeleitet werden.

Beim 6-Bromderivat **9** zeigen die Protonen des Benzolrings des Indols die für einen 1,2,4-substituierten Aromaten typischen Kopplungen. Sie ergeben damit sehr ähnliche Signale wie Verbindung **8**. Die Unterscheidung zwischen 5- und 6-substituierten Indolen ist aber im Vergleich aufgrund der Lage der Resonanzfrequenzen möglich. Berücksichtigt werden dabei die in der Literatur^{40,80)} beschriebene Reihenfolge der Protonensignale im Indol und die durch die Substituenten bewirkten chemischen Verschiebungen. So erscheint z. B. das H-5 entsprechende Dublett vom Dublett bei **9** bei höherem Feld als das analoge Signal für H-6 bei **8**. Ähnliche Unterschiede lassen sich für H-4 und H-7 zeigen. Die Lage der restlichen Protonen ist nahezu identisch (Abb. 4).

Das ^1H -NMR-Spektrum der 4-Bromverbindung **10** zeigt gegenüber **8** und **9** deutlichere Unterschiede (Abb. 5). Die drei benachbarten Protonen im Benzolring des Indols ergeben ein charakteristisches Kopplungsmuster. Sie werden als zwei Dubletts und ein Triplet registriert.

Durch den unter 4.4 beschriebenen Austausch von Brom gegen elektroneγαivere Substituenten erfolgt eine relativ starke Entschirmung für H-3. Eine paramagnetische Verschiebung dieses Signals ist dann als zusätzliches Charakteristikum der in 4-Stellung substituierten Indole zu werten.

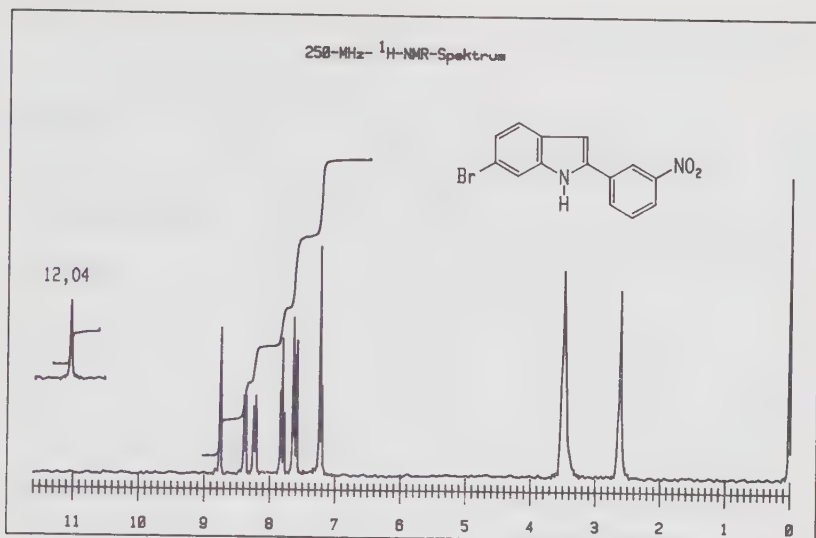


Abb. 4: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **9** (DMSO- d_6)

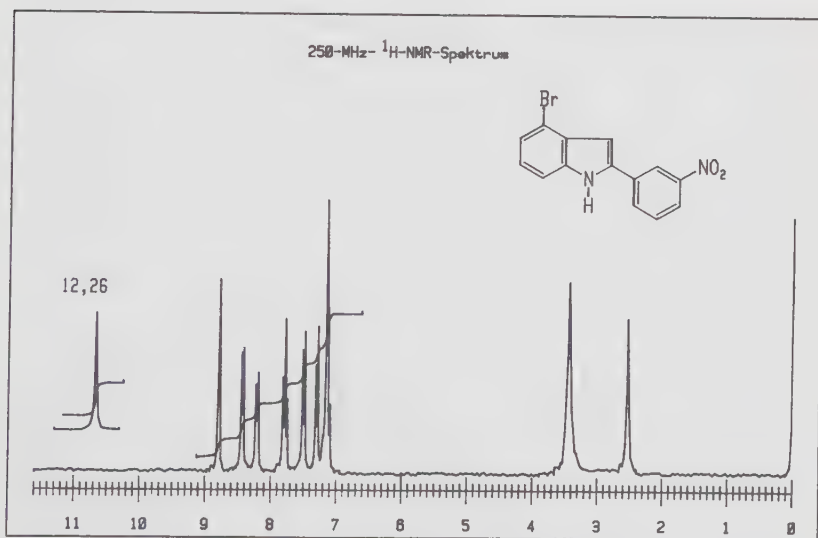


Abb. 5: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **10** (DMSO- d_6)

Ähnliche Ergebnisse liefern die ^1H -NMR-Spektren der entsprechenden 2-(3-Bromphenyl)-indole **11** und **12**. Lediglich die Signale der Protonen am Phenylrest werden wegen der veränderten chemischen Abschirmung diamagnetisch verschoben. Im Spektrum des Isomerengemisches lassen sich die gegenüber **11** zusätzlich auftretenden Signale eindeutig dem 4-substituierten Produkt **12** zuordnen.

4.3.4 Synthese von 2-Phenylindolen mit $R' = 4'-NO_2$, $NHCOCH_3$, Br

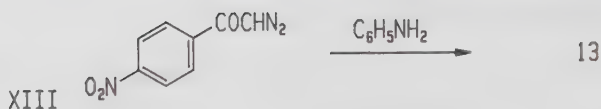
4.3.4.1 Unsubstituierte Indole

Die Indolbildung aus 4-Nitroacetophenon-phenylhydrazon (**1c**) nach der allgemeinen Arbeitsmethode ergab auch nach Variationen der Reaktionsbedingungen wie Erniedrigung der Temperatur, portionsweiser Zugabe des Hydrazons und Kühlung des Ansatzes beim Einsetzen der - sehr heftigen - Reaktion hauptsächlich Zersetzungsprodukte. Lediglich 2% 2-(4-Nitrophenyl)-indol (**13**) ließen sich aus der Toluolphase des Ansatzes isolieren. Al-Azawe³⁾ beschreibt dagegen die Darstellung von **13** direkt aus 4-Nitroacetophenon und Phenylhydrazin in PPA bei 130°C in 77%iger Ausbeute. Sowohl der angegebene Schmelzpunkt als auch der Vergleich mit den angeführten IR-Daten beweisen aber, daß es sich bei dem dargestellten Produkt nur um das Hydrazon **1c** handeln kann.

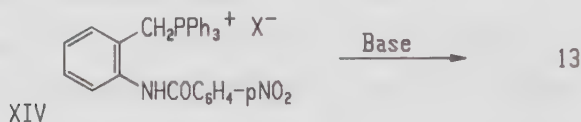
Die Verwendung anderer Katalysatoren zur Darstellung von **13** nach Fischer war wenig erfolgreich. So konnte bei der Umsetzung in Polyphosphorsäureester (PPE, dargestellt nach²⁶⁾) zwar die Bildung von Zersetzungsprodukten gegenüber PPA verringert werden. Die Reaktion verlief aber unvollständig. Die Trennung von Hydrazon und Indol war aufwendig und mit erheblichen Substanzverlusten verbunden, so daß die Ausbeute bei diesem Verfahren nicht wesentlich höher war.

Keine Reaktion trat bei dem Versuch ein, **1c** in ethanolischer Lösung durch Einleiten von Salzsäuregas zu cyclisieren^{71b)}.

Eine andere Methode zur Darstellung von Indolen, die Umsetzung von Diazoketonen (XIII) mit Anilinsalzen, mit der z. B. **4** in guter Ausbeute darstellbar war, führte für **13** ebenfalls nur zu einer Ausbeute von 3%¹²⁾.



Erst 1981 wurde ein Herstellungsverfahren veröffentlicht, mit dem es gelang, **13** in 93%iger Ausbeute darzustellen. Es geht von o-Acylaminobenzyltriphenylphosphoniumsalzen (XIV) aus, die durch Basenkatalyse in einer intramolekularen Reaktion des Amids mit Alkylidenphosphoran cyclisieren⁵⁹⁾.



Inzwischen hatte sich aber ein anderes Verfahren als erfolgreich erwiesen. Die gewünschten aus **13** darzustellenden Folgeprodukte, das Amin und seine Derivate, ließen sich unter Verwendung der Fischer-Synthese in PPA/Toluol direkt durch Umsetzung von 4-Acetamidoacetophenonphenylhydrazon (**1d**) erhalten. 2-(4-Acetamidophenyl)-indol (**14**) entstand dabei in 90%iger Ausbeute, wenn man die Reaktionstemperatur auf 90°C senkte. Das Produkt fiel so rein an, daß es direkt zur Darstellung desamins eingesetzt werden konnte. Das stellt gegenüber der in einer Patentschrift⁷⁵⁾ beschriebenen Darstellung von **14** mit Zinkchlorid eine Verbesserung dar, bei der das Produkt vor der Verseifung erst durch aufwendige Verfahren gereinigt werden mußte (70% Ausb.).

4.3.4.2 5-substituierte Indole

Aufgrund der schlechten Ergebnisse bei der oben beschriebenen Darstellung von **13** wurde zunächst als Ausgangssubstanz zur Darstellung von 5- und 4'-substituierten Indolen analog 2-(4-Acetamidophenyl)-5-bromindol (**15**) dargestellt. Die Synthese verlief glatt mit einer Ausbeute von 80%.

15 ließ sich aber für die im folgenden nötigen Umsetzungen des halogenierten Indols zur entsprechenden Carbonsäure nicht verwenden. Schon beim Austausch des Broms gegen die Cyanogruppe entstand ein aus mehreren Substanzen bestehendes Produktgemisch.

Die daraufhin durchgeführte Synthese von 5-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (**16**) verlief überraschenderweise weitaus erfolgreicher als bei dem im Indol unsubstituierten Produkt **13**. Zwar setzte auch hier die Reaktion bei Erreichen einer bestimmten Temperatur (etwa 115°C) sehr plötzlich und heftig ein. Bei Ansatzgrößen von 15 bis 20 g war sie jedoch allein durch rechtzeitiges Entfernen der Heizquelle noch recht gut zu kontrollieren. Die Abtrennung von den trotzdem entstandenen Zersetzungsprodukten gelang durch Flüssig-Flüssig-Extraktion der verdünnten PPA-Phase mit Ether, die in einer im Arbeitskreis entwickelten Apparatur durchgeführt wurde^{43,94}). Nach weiterer Reinigung der organischen Phase wurden 57% Reinsubstanz erhalten.

Die Ausbeute an dem entsprechenden 5-Chlorderivat **17** war nur wenig höher, so daß dieser Weg bei der zu erwartenden schlechteren Umsetzung bei der folgenden Rosenmund-von Braun-Synthese³⁰⁾ keinen Vorteil versprach.

4.3.4.3 4- und 6-substituierte Indole / Isomerentrennung

Die Umsetzung von 4-Nitroacetophenon-3-bromphenylhydrazon (**1m**) verlief ähnlich wie für die Darstellung des entsprechenden 5-Bromderivates **16** beschrieben (Ausb.: 70%).

Dabei entstand wie bei den analogen Produkten **9** und **10** wiederum ein Isomerengemisch von 6- (**18**) und 4-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (**19**) im Verhältnis 1:1.

Auch für die entsprechenden, im Phenylrest in 4-Stellung mit Brom substituierten Substanzen ist dagegen in der Literatur¹⁸⁾ nur die Bildung von 6-Brom-2-(4-bromphenyl)-indol (**20**) beschrieben. Beim Nacharbeiten der Literaturvorschrift entstand dagegen als Rohprodukt ebenfalls ein Isomerengemisch, aus dem sich durch Umkristallisation **20** isolieren ließ. Aus dem Filtrat wurde 4-Brom-2-(4-bromphenyl)-indol (**21**) rein erhalten.

18 wurde als Ausgangssubstanz für die Syntheseriehe der 6- und 4'-substituierten 2-Phenylindole in größeren Mengen benötigt. Es wurde deshalb versucht, eine höhere Ausbeute und/oder die Bildung eines Produktes mit einem größeren Anteil **18** durch Variation des Katalysators zu erzielen. Aber weder bei der Umsetzung von **1m** in PPE, in 100%iger Phosphorsäure³²⁾, in Phosphorsäure/Toluol noch in konzentrierter Salzsäure waren die mit PPA/Toluol erzielten Ausbeuten auch nur annähernd zu erreichen.

Zur Isomerentrennung konnte das für **20** erfolgreiche Verfahren wiederum nicht auf die Trennung von **18** und **19** übertragen werden. Es bereitete keine Schwierigkeiten, das durchweg schwerer lösliche 4-Bromderivat **19** zu isolieren. Es ließ sich sowohl durch das für **9** und **10** beschriebene Verfahren (s. 4.3.3.2) als auch durch

Umkristallisation aus Eisessig rein darstellen. Das 6-Bromisomer **18** konnte in den jeweiligen Filtraten lediglich auf 70 bis 80% angereichert werden.

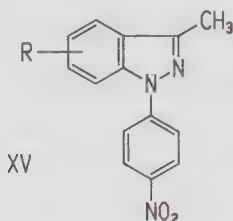
Aus der Toluolphase des Reaktionsansatzes fiel zunächst ebenfalls reines **19** aus. Aus dem Filtrat kristallisierte dann **18** in geringer Menge aus. Dieser Vorgang konnte nicht reproduziert werden. Offensichtlich ist dazu ein ganz bestimmtes Mengenverhältnis der beiden Isomeren in der Lösung notwendig.

Für die Darstellung der 6-substituierten Folgeprodukte wurde das bei der Synthese anfallende Isomerengemisch weiterverarbeitet, weil eine Trennung an anderer Stelle (s. 4.4.2.2) einfacher durchzuführen war.

4.3.5 Versuche zur Darstellung von Nitroindolen

4.3.5.1 Direkte Umsetzung von 4-Nitrophenylhydrazonen

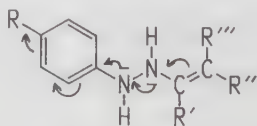
Die Bromacetophenon-4-nitrophenylhydrazone **1u** und **1v** ließen sich nach der bisher verwendeten Variation der Indolsynthese nach Fischer nicht zum Indol umsetzen. Bei Erhöhung der Temperatur auf 150 bis 165°C wurden nach Literaturangaben^{22,29,85)} aus 4-Nitrophenylhydrazonen verschiedener Acetophenone in PPA ausschließlich Nitrophenylindazole (XV) gebildet.



Bei Verwendung anderer Katalysatoren wie konzentrierter Salzsäure, Schwefelsäure oder Eisessig, die erfolgreich zur Cyclisierung von Nitrophenylhydrazonen aliphatischer Ketone eingesetzt wurden²³⁾, wurden lediglich die Ausgangssubstanzen isoliert^{22,86)}.

Dieses Verhalten wird dadurch erklärt, daß durch einen elektrophilen Substituenten R die Elektronendichte des konjugierten Systems herabgesetzt wird und dadurch die Enhydrazinbildung, die erste Stufe der Indolsynthese, erschwert bzw. unmöglich wird⁴⁾.

UV-spektroskopisch wurde bei 4-Nitrophenylhydrazin eine Ladungsverschiebung von der Hydrazin- zur Nitrogruppe belegt⁹⁹⁾.



Dementsprechend werden also auch 2,4-Dinitrophenylhydrazone als ungeeignet zur Darstellung von Dinitroindolen beschrieben⁴⁾. Laut Organikum^{71a)} ist dagegen 5,7-Dinitro-2-phenylindol in PPA nach Fischer darstellbar (Ausb.: 27%). Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift gelang es jedoch nur, aus den in größeren Mengen entstandenen Zersetzungsprodukten wenig Acetophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon (**1y**) zurückzugewinnen. Der für das Indol angegebene Schmelzpunkt ist mit dem von **1y** identisch.

In einer 1979 erschienenen Arbeit⁹⁰⁾ wird u. a. die Darstellung von 5,7-Dinitro-2-phenylindol aus **1y** durch Umsetzung in ethanolischer Ameisensäure beschrieben. Die Struktur der entstandenen Produkte wird aufgrund der - nicht veröffentlichten - Ergebnisse der Elementaranalyse, IR- und UV-Daten als gesichert beschrieben.

Diese Methode wurde durch Umsetzung von 3-Brom- und 3-Cyanoacetophenon-4-nitrophenylhydrazon (**1s**, **1t**) erprobt (Formelschema 3).

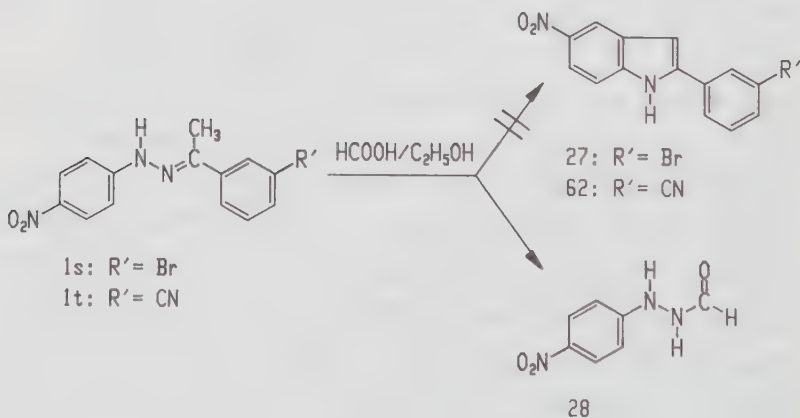
Die gewünschten 5-Nitroindolderivate **27** und **62** konnten dabei nicht erhalten werden. Vielmehr entstand aus beiden Hydrazonen ein identisches Produkt, dem aufgrund der bei m/z 181 registrierten Molmasse und den Ergebnissen der Elementaranalyse die Summenformel $C_7H_7N_3O_3$ zukommt. Wie die weiteren spektroskopischen Daten belegen, handelt es sich bei der entstandenen Verbindung um N-Formyl-N'-(4-nitrophenyl)-hydrazin (**28**).

Im Massenspektrum von **28** tritt als erster und stärkster Abbaupik das aus dem Molekül-Ion (= Basispeak) durch Eliminierung des Formylrestes entstehende Fragment-Ion m/z 152 auf. Daraus entsteht durch Abspaltung von N_2H das Nitrobenzol-Ion m/z 123 oder durch NO_2 -Abspaltung m/z 107. Im unteren Massenbereich werden die typischen Aromatenbruchstücke registriert.

Im IR-Spektrum von **28** sind für die Formylgruppe die Carbonylbände bei 1670 cm^{-1} und für die Nitrogruppe die Banden bei 1500 und 1340 cm^{-1} charakteristisch.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen sich die 4 aromatischen Protonen in der für ein AA'BB'-Spinsystem typischen Weise bei 6,80 und 8,11 ppm. Das Proton der Formylgruppe tritt bei 8,21 ppm in Resonanz; die beiden NH-Protonen werden als breite, mit D_2O austauschbare Signale bei 9,13 und 10,12 ppm registriert.

Formelschema 3



Die Entstehung von **28** kann man sich durch sauer katalysierte Verseifung des Hydrazons in Umkehrung der Bildungsreaktion²⁵⁾ und anschließende β -Formylierung des Hydrazins erklären.

Die Erschwerung der Hydrolyse eines Hydrazons durch elektronenziehende Substituenten²⁵⁾ könnte die Erklärung dafür sein, daß sich

nur Dinitroprodukte auf diese Art zum Indol umsetzen lassen.

1y erwies sich in eigenen Versuchen tatsächlich als weitaus stabiler gegenüber Hydrolyse, es setzte sich nach der beschriebenen Methode allerdings nicht zum Indol um, sondern wurde unverändert zurückgewonnen.

In einer weiteren Arbeit derselben Autoren⁸⁹⁾ wird aber auch die Darstellung von unsubstituiertem **4** in ethanolischer Ameisensäure beschrieben. Diese Synthesemöglichkeit steht damit im Gegensatz zur obigen Theorie und den bisher gemachten Erfahrungen. Der für das dargestellte Produkt angegebene Schmelzpunkt (104-105°C) weicht allerdings stark von dem für **4** (188-189°C) ab.

Bei der Umsetzung von Acetophenon-phenylhydrazon (**1a**) nach dieser Literaturvorschrift konnte analog **28** nur N-Formyl-N'-phenylhydrazin (**29**) isoliert werden.

Bei 3-Nitrophenylhydrazonen ist aufgrund ihrer größeren Basizität ein Hydrazon-Enhydrazin-Gleichgewicht zumindestens teilweise möglich⁸⁵⁾. Sie bilden deshalb bei der Umsetzung in PPA ein Gemisch aus Nitrophenylindazol und 4- und 6-Nitro-2-phenylindol²²⁾. Dabei entstehen die Indole in geringerer Menge als das Indazol. Die Trennung der Substanzen ist sehr aufwendig. Außerdem ist nach den unter 4.3.3.2 aufgeführten Gesetzmäßigkeiten ein größerer Anteil des 4-Nitroproduktes zu erwarten. Andere Katalysatoren wie konzentrierte Salzsäure und Schwefelsäure ergaben auch hier kein Produkt²²⁾.

Die Fischer Indolsynthese erscheint also als Darstellungsmethode hier nicht sinnvoll.

4.3.5.2 Synthese von 2-Phenylindolen

mit R' = Br, CN, CONH₂, COOH

Da die direkte Darstellung von 5-Nitro-2-phenylindolen nach Fischer nicht gelang, die nachträgliche Einführung einer Nitrogruppe in den Benzolring des Indols dagegen möglich ist (s. 4.5.2), wurden zunächst die nur im Phenylrest mit Brom substituierten Indole **22** und **23** dargestellt. Ihre Synthese bereitete analog der in 4.3.3 beschriebenen Produkte keine Schwierigkeiten.

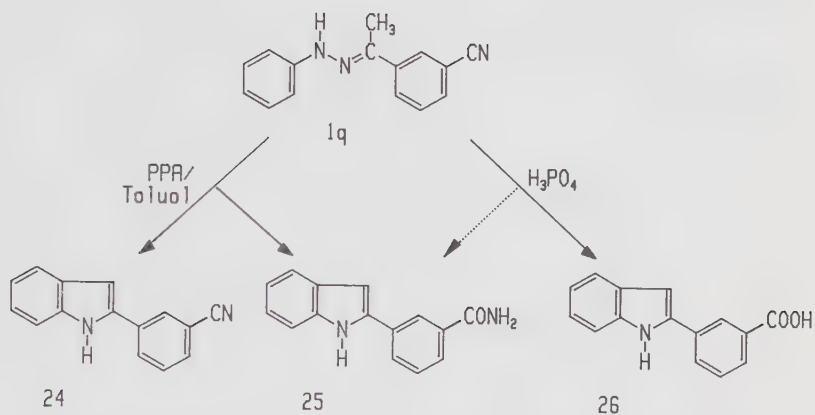
Zusätzlich wurde 3-Cyanoacetophenon-phenylhydrazon (**1q**) umgesetzt, um die Möglichkeit der direkten Darstellung des Cyanoindols **24** zu erproben. Die Synthese von 2-(4-Cyanophenyl)-indol (**58**) nach Fischer mit Zinkchlorid als Katalysator ist beschrieben^{72,75}. Sie zeichnet sich durch die Notwendigkeit einer aufwendigen Reinigung des Produktes und eine geringe Ausbeute (ca. 30%) aus.

Bei der Cyclisierung von **1q** nach den im folgenden beschriebenen Methoden trat gleichzeitig - je nach Reaktionsbedingungen in unterschiedlichem Ausmaß - eine Hydrolyse des Nitrils ein (Formelschema 4). In PPA/Toluol entstand ein Gemisch aus Nitril **24** und Säureamid **25**, dessen Mengenverhältnis von Temperatur und Reaktionszeit abhängig war. Es gelang aber nicht, nur eines der beiden Produkte zu erhalten.

In konzentrierter Phosphorsäure dagegen erhielt man als Hauptprodukt direkt die Carbonsäure **26**, die aber außer mit Säureamid noch mit mehreren Nebenprodukten verunreinigt war und speziell bei größeren Ansätzen nur unter erheblichen Substanzverlusten gereinigt werden konnte.

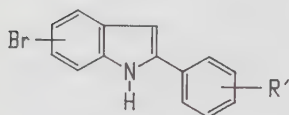
Die mehrstufige Synthese, ausgehend von **23**, ergab die Indolylbenzoesäure **26** in größerer Ausbeute.

Formelschema 4



4.4 Synthese von 2-Phenylindolcarbonsäuren

Formelschema 5



8,9,11,12,
16,18,19

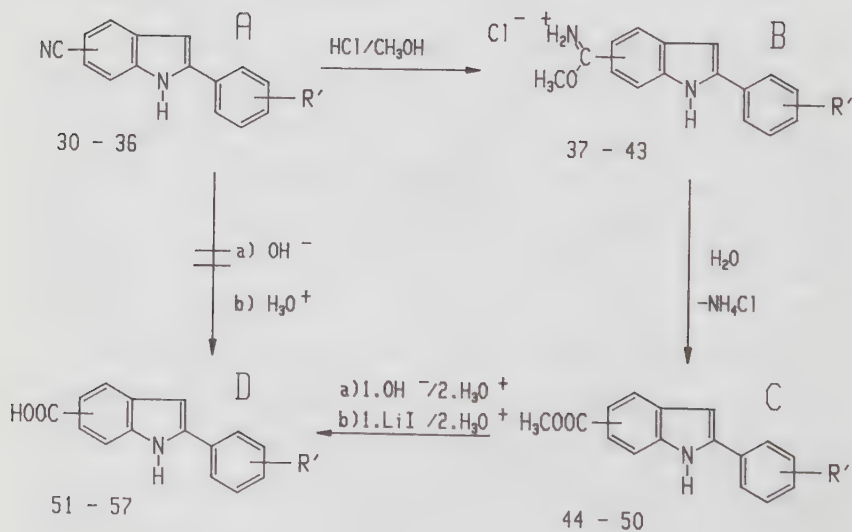
CuCN

Tabelle 2

Indolcarbonsäuren und Vorstufen

Nr.				R an	R' an	
A	B	C	D		C-3'	C-4'
30	37	44	51	C-5	H	H
31	38	45	52	C-5	NO ₂	H
32	39	46	53	C-6	NO ₂	H
33	40	47	54	C-4	NO ₂	H
34	41	48	55	C-5	H	NO ₂
35	42	49	56	C-6	H	NO ₂
36	43	50	57	C-4	H	NO ₂

R = Subst. im Benzolring des Indols



4.4.1 Austausch von Brom gegen die Cyanogruppe

4.4.1.1 Austausch im Indol

Zur Darstellung der angestrebten Indolcarbonsäuren wurden die im Benzolring des Indols mit Brom substituierten Derivate **8**, **9**, **11**, **12**, **16**, **18** und **19** zunächst in die entsprechenden Cyanoindole **30** bis **36** überführt (Tab. 2). Der Austausch der funktionellen Gruppen durch die sog. Rosenmund-von Braun-Synthese^{53,65)} erfolgt durch Umsetzung mit einem Überschuß Kupfer-(I)-cyanid.

Sie wurde auch bei entsprechend substituierten Indolen bereits erfolgreich durchgeführt^{18,45,101)}.

Als Lösungsmittel erwies sich Dimethylformamid³⁰⁾ als geeignet.

Zur Isolierung der Nitrile durch Zerstörung der entstehenden Nitril-Kupferhalid- und Nitril-Kupfercyanid-Komplexe werden verschiedene Methoden vorgeschlagen³⁰⁾. Die besten Erfolge wurden bei Behandlung der Produkte mit 20%iger Ammoniaklösung erzielt.

Die Ausbeute lag bei allen Verbindungen um 95%.

Bei der Umsetzung von Isomerengemischen (**11** und **12** / **18** und **19**) erwiesen sich beide Substanzen als gleich reaktiv.

Die Produkte konnten ohne weitere Behandlung für die Folgereaktionen verwendet werden.

Korrekte Elementaranalysen wurden erst nach zumeist aufwendiger Reinigung erzielt. Das im Phenylrest unsubstituierte Cyanoindol **30** ließ sich in guter Ausbeute durch kontinuierliche Extraktion einer ammoniakalischen Suspension mit Ether rein isolieren. Die Nitrophenylindole **31** bis **36** erwiesen sich als zu schlecht löslich für diese Methode. Sie wurden zumeist sc gereinigt.

Strukturbeweise:

Die spektroskopischen Untersuchungen der Cyanoindole **30** bis **36** liefern vergleichbare Ergebnisse, die im folgenden am Beispiel des Derivates **31** diskutiert werden.

Einen spezifischen Beweis für die stattgefundenene Reaktion liefert das IR-Spektrum, in dem eine Bande bei 2220 cm^{-1} , im charakteristischen Bereich einer CN-Valenzschwingung, auftritt.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **31** zeigt nur wenig Unterschiede gegenüber dem des Eduktes **8**. Die Cyanogruppe bewirkt eine leicht veränderte chemische Abschirmung, die sich bei den Protonen am Benzolring des Indols in einer paramagnetischen Verschiebung von etwa 0,2 ppm äußert. Eine schwache Tieffeldverschiebung wird auch für die Protonen des Pyrrolrings registriert. Die Lage der übrigen Signale bleibt nahezu unverändert.

Im Massenspektrum von **31** ist der Molpeak m/z 263 gleichzeitig der Basispeak. Der bevorzugte Abbauweg führt durch NO_2 -Abspaltung zum Fragment-Ion m/z 217 (59%); diese Abspaltung erfolgt z. T. nach Umlagerung der Nitrogruppe über das M-NO-Ion mit m/z 233 (4%). Durch zweimalige HCN-Eliminierung entsteht dann über das 2-Phenylindol-Ion m/z 190 das Fluorenyl-Kation m/z 163.

4.4.1.2 Austausch im Hydrazon /

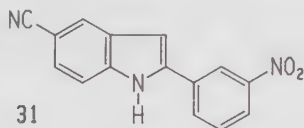
Versuche zur thermischen Indolbildung

Bei einer vielstufigen Synthese ist die Reihenfolge der Reaktionsschritte oft austauschbar. Ein solcher Austausch ist evtl. mit Vorteilen verbunden.

Daher wurde versucht, bereits auf der Stufe des Hydrazons in **1f** Brom gegen die Cyanogruppe auszutauschen.



Erste Versuche in dieser Richtung führten zu einem Produkt, das im Massenspektrum nur einen schwachen Molpeak, dafür aber den Molpeak und einen Abbau wie das entsprechende Cyanoindol **31** zeigte. Die Elementaranalyse ergab Werte für Kohlenstoff und Stickstoff, die mit den für **31** berechneten gut übereinstimmten.



Da die Synthese der Cyanoverbindung in siedendem Dimethylformamid durchgeführt wurde, deuteten diese Ergebnisse auf eine mindestens teilweise Umsetzung des Hydrazons zum Indol durch Erhitzen hin. Die Möglichkeit, zwei Synthesestufen in einer Eintopfreaktion durchzuführen, wurde weiterverfolgt, zumal diese Beobachtung im Einklang mit den Ergebnissen verschiedener Autoren steht, die die Bildung von 2-Phenylindol (**4**) durch Erhitzen von **1a** beschreiben.

Die thermische, nichtkatalytische Umsetzung des Hydrazons **1a** in Ethylenglykol ergab nach 48 Stunden **4** in 54%iger Ausbeute²⁷⁾. Wolff beschreibt die Entstehung von **4** bei der Destillation von **1a**¹¹¹⁾.

Das Erhitzen von **1f** in Dimethylformamid führte laut DC auch nach 10 Stunden nur zur Bildung von Spuren eines Produktes, das nicht mit **8** identisch war.

Es ist bekannt, daß Kupferhalogenide eine katalytische Wirkung auf die Indolbildung aus Hydrazonen ausüben können⁶⁾. Die Vermutung lag deshalb nahe, daß die postulierte Reaktion unter dem Einfluß von Kupferbromid stattfand, das während der Austauschreaktion aus dem Reagenz Kupfercyanid gebildet wurde. Dem Reaktionsansatz wurde deshalb etwas Kupferbromid zugesetzt und das Erhitzen fortgesetzt. Nach insgesamt 25 Stunden war im DC kein Edukt mehr nachweisbar, aber auch kein Indol **8** entstanden. Damit bestätigen sich die Literaturergebnisse, nach denen zwar bei bestimmten Hydrazonen die Indolbildung durch Kupferhalogenide katalysiert wird, aber je nach Konstitution des Edukts auch andere Spaltungsreaktionen möglich sind⁵⁾. Bei einigen Hydrazonen werden Kupfersalze selektiv zur Wiedergewinnung der Carbonylkomponente eingesetzt⁷⁾.

Die oben beschriebenen Analysenwerte scheinen also Zufallsergebnisse zu sein. Eine Wiederholung der Synthese von **1r** ergab zweifelsfrei das erwartete Produkt. Es entstand allerdings nur in geringer Ausbeute (17%) - aufgrund der möglichen Nebenreaktionen von Hydrazonen mit Kupfersalzen kein überraschendes Ergebnis.

Die Struktur des Hydrazons **1r** kann anhand seines ¹H-NMR-Spektrums bewiesen werden (Abb. 6). Die Protonen der Methylgruppe werden bei 2,39 ppm als Singulett mit der Intensität von drei Protonen

registriert. Bei 7,41 und 7,73 ppm erscheinen die Protonen des p-disubstituierten Phenylhydrazonrings als AA'BB'-Spinsystem. Durch die entschirmende Wirkung der Nitrogruppe treten die Protonen des Acetophenonrings bei tieferem Feld in Resonanz. Die für einen 1,3-disubstituierten Aromaten typischen Signale werden zwischen 7,7 und 8,6 ppm registriert. Das mit D₂O austauschbare Signal des NH-Protons erscheint bei 10,18 ppm.

Das Massenspektrum von **1r** zeigt im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen beim ersten Syntheseversuch den Molpeak m/z 280 als Basispeak. Ein für alle dargestellten Hydrazone typischer Abbauweg ist die Spaltung der N-N-Bindung. Bei **1r** entstehen dadurch die Fragment-Ionen m/z 163 und m/z 117. Aus dem Acetophenonbruchstück m/z 163 entsteht durch Abspaltung der Nitrogruppe ebenfalls m/z 117.

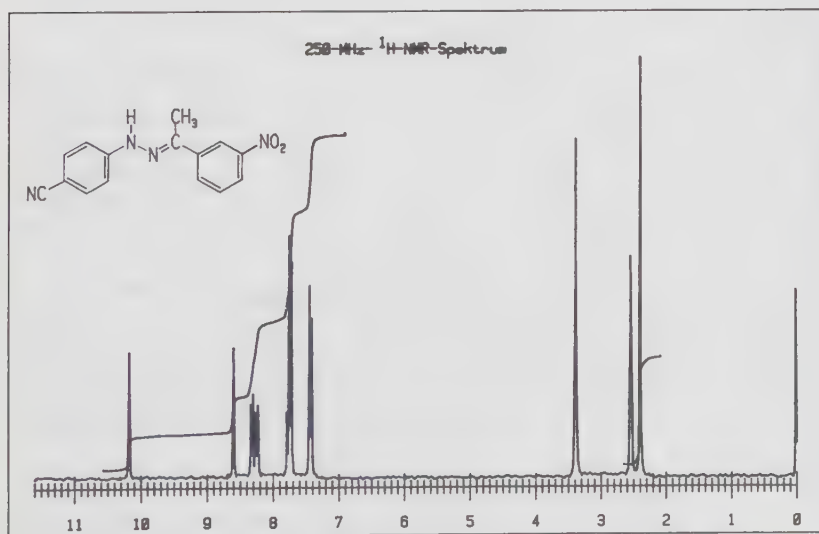


Abb. 6: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **1r** (DMSO-d₆)

4.4.2 Verseifung der Nitrile zu Carbonsäuren

4.4.2.1 Versuche zur direkten Verseifung

Nitrile lassen sich im allgemeinen durch starke Basen oder konzentrierte Mineralsäuren in die entsprechenden Carbonsäuren überführen³⁸⁾. Beide Synthesemethoden versagten jedoch weitgehend bei der Umsetzung der Cyanoindole **30** bis **36**.

Die alkalische Verseifung des im Phenylrest unsubstituierten Derivates **30** lieferte zwar bei Ansätzen im mmol-Maßstab die Indolcarbonsäure **51** in etwa 50%iger Ausbeute. Bei größeren Ansätzen sank aber der Anteil der aus dem stark verunreinigten Rohprodukt isolierten Reinsubstanz auf 3%.

Bei der alkalischen Verseifung von 5-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (**31**) war das Edukt nach kurzer Zeit vollständig umgesetzt. Es bildeten sich mehrere Zersetzungsprodukte während die angestrebte Carbonsäure **52** nur in Spuren nachweisbar war.

Bei der Umsetzung im Säuren erwies sich das Cyanoindol **31** als stabiler. In konzentrierter Salzsäure war auch nach 20stündigem Erhitzen kaum eine Umsetzung zu verzeichnen. In konzentrierter Phosphorsäure (Temp.: 150°C) entstand sehr verunreinigtes Säureamid. Säureamide sind aber im allgemeinen ebenso schwer verseifbar wie Nitrile. Die Carbonamidverseifung nach Bouveault³⁸⁾ durch Umsetzung mit Natriumnitrit in saurer Lösung ist wegen der zu erwartenden Nitrosierung der Indole in 3-Stellung⁴¹⁾ nicht durchführbar.

4.4.2.2 Darstellung der Carboximidsäuremethylesterhydrochloride nach Pinner

Die Darstellung der Indolcarbonsäuren **51** bis **57** gelang schließlich in einer dreistufigen Synthese über die in der Kälte darstellbaren Carboximidsäuremethylesterhydrochloride **37** bis **43** und die leichter als die Nitrile verseifbaren Carbonsäureester **44** bis **50**³⁸⁾ (Formelschema 5, Tab. 2).

Die Pinner-Synthese der Carboximidsäureesterhydrochloride erfolgt normalerweise durch Einleitung von Chlorwasserstoffgas in die Lösung des Nitrils in einem geeigneten wasserfreien Lösungsmittel unter Zusatz des Alkohols in äquimolarer Menge oder in leichtem Überschuß^{73,87)}.

Die eingesetzten Cyanoindole **30** bis **36** erwiesen sich in allen allgemein für diese Umsetzung verwendeten Lösungsmitteln als sehr schlecht löslich. Sie wurden deshalb in Anlehnung an eine Literaturvorschrift¹⁸⁾ in Chloroform suspendiert eingesetzt.

Ein relativ großer Überschuß der Alkoholkomponente war für eine vollständige Umsetzung notwendig, die dadurch mögliche Bildung von Orthoestern⁸⁷⁾ wurde nicht beobachtet. Abweichend von der Literaturvorschrift wurde Methanol statt Ethanol als Alkoholkomponente verwendet, da sich bei entsprechenden Versuchen der Methylester viel glatter darstellen ließ als der Ethylester. Außerdem ist im Hinblick auf die späteren Syntheseschritte eine leichtere Verseifbarkeit des Carbonsäuremethylesters zur Säure zu erwarten³⁸⁾.

Die in 5- und 6-Stellung substituierten Derivate **37** bis **39**, **41** und **42** ließen sich auf dem beschriebenen Weg in guter Ausbeute darstellen.

Verunreinigungen aus den als Rohprodukt eingesetzten Cyanoindolen konnten aufgrund des unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens der Hydrochloride auf dieser Stufe einfach entfernt werden.

1-Cyanonaphthalin läßt sich - vermutlich aus sterischen Gründen - nicht nach der Pinner-Synthese umsetzen⁸⁷⁾. Es wird deshalb postuliert¹⁸⁾, daß auch bei einer Cyanogruppe in 4-Stellung eines Indols keine Reaktion zu erwarten ist.

Die Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivität bei dieser Umsetzung wäre damit eine elegante Methode, aus den aus 3-substituierten Phenylhydrazonen entstandenen Isomerengemischen selektiv die gewünschten, in 6-Stellung substituierten Folgeprodukte zu erhalten. Bei der Umsetzung des Gemisches von 6- und 4-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (**32** und **33**, 7+3) reagierte auch **33**. Seine Umsetzung erfolgte aber langsamer und unvollständig. Der aus den Carboximidsäuremethylesterhydrochloriden **39** und **40** dargestellte 6-Carbonsäureester **46** enthielt etwa 5% des 4-substituierten Derivates **47**.

Bei Einsatz des reinen 4-Cyanoindols **33** ließ sich **47** in 13%iger Ausbeute darstellen. (Das Imidsäureesterhydrochlorid **40** wurde nicht isoliert.)

Bei den 2-(4-Nitrophenyl)-indolen **35** und **36** war die Reaktivität der beiden Isomeren sogar annähernd gleich. Aus 4-Cyano-2-(4-nitrophenyl)-indol (**36**) ließ sich glatt das entsprechende Produkt **43** darstellen (Ausb.: 60%).

Bei der Umsetzung des Isomerengemisches (**35** und **36**, 1+1) entstand ein ähnlich zusammengesetztes Produktgemisch von **42** und **43**. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit des 6-Isomers **42** konnte dieses aber bei der Aufarbeitung des Ansatzes auf etwa 90% angereichert werden.

Strukturbeweise:

Stellvertretend werden wiederum die Ergebnisse der Untersuchung des in 5- und 3'-Stellung substituierten Derivates **38** dargestellt.

Imidsäureesterhydrochloride sind beim Erhitzen nur wenig beständig. Sie zersetzen sich unter Bildung von Alkylhalid und Säureamid⁸⁷⁾.



Diese Eigenschaft zeigt sich in einem typischen Schmelzverhalten der Verbindungen. **38** verflüssigt sich bei 155°C kurzfristig, dann entsteht eine gelbe Festsubstanz, die bei 275°C schmilzt.

Entsprechend ist auch in dem bei einer Quelltemperatur von 340°C aufgenommenen Massenspektrum von **38** der Molpeak bei m/z 295 (freier Imidsäureester) nur sehr schwach (ca. 1%). Der Molpeak des Säureamids (m/z 281) ist der Basispeak. Daraus entsteht unter Abspaltung von NH₂ das Oxonium-Ion m/z 265 (71%), aus dem durch CO-Eliminierung das Ion m/z 237 (14%) oder durch Eliminierung von NO₂ m/z 219 (15%) gebildet wird.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **38** (Abb. 7) zeigt sich eine Schwächung der Abschirmung durch den eingeführten elektronegativen Substituenten hauptsächlich bei den orthoständigen Protonen. Die Signale von H-4 und H-6 sind gegenüber denen des Eduktes **31** um 0,3 bis 0,4 ppm paramagnetisch verschoben. Auch das NH-Proton des Indols wird bei tieferem Feld registriert. Auf die Lage der übrigen aromatischen Protonen hat der Austausch der funktionellen Gruppen dagegen kaum einen Einfluß.

Die folgenden Signale belegen die Existenz der Imidsäureester-
gruppe: Die Methylprotonen des Esters werden als Singulett bei 4,35
ppm registriert. Die beiden nicht äquivalenten NH-Protonen des
Imidsäurehydrochlorids treten als breite, mit D₂O austauschbare
Signale bei 11,13 und 11,92 ppm in Resonanz.

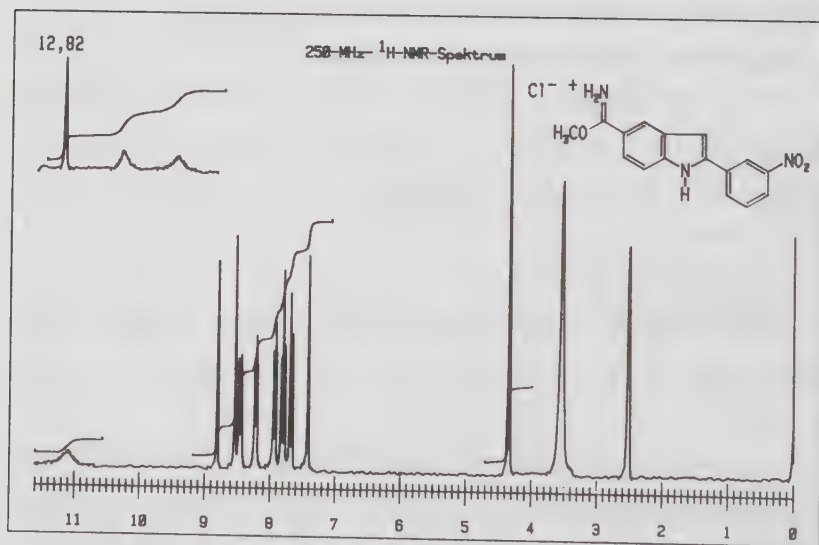
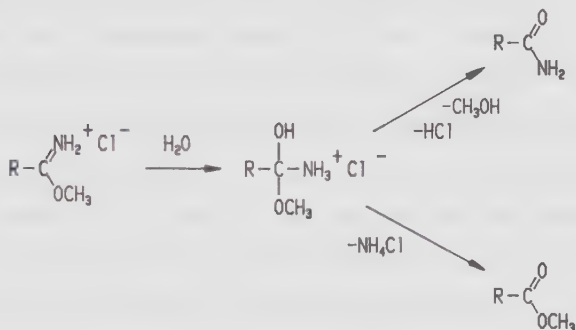


Abb. 7: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **30** (DMSO-d₆)

4.4.2.3 Hydrolyse zu Carbonsäureestern

Carboximidsäureesterhydrochloride werden als sehr hydrolyseempfindlich beschrieben^{73,87)}. Mit Wasser entstehen instabile Additionsprodukte, die sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung zu den beiden möglichen Produkten, dem Ester oder dem Säureamid umsetzen.



Bei einem pH-Wert unter 7 bildet sich im allgemeinen nur der Ester. Die dargestellten Verbindungen **37** bis **43** erwiesen sich als relativ hydrolysestabil. **39** überstand auch mehrstündiges Rühren in wäßrigem Methanol bei Raumtemperatur weitgehend unverändert. Beim Erhitzen im Wasserbad erfolgte nach 1 bis 2 Stunden bei allen Verbindungen eine vollständige Umsetzung zu den entsprechenden Carbonsäureestern **44** bis **50**.

Die Produkte fielen zumeist rein und in guter Ausbeute an.

Aus den bei der Pinner-Synthese schon angereicherten Isomerenmischen (s. 4.4.2.2) ließen sich hier einfach reine 6-Isomere isolieren. Im Gegensatz zu den entsprechenden Bromderivaten waren die 6-substituierten Carbonsäureester **46** und **49** in allen erprobten Lösungsmitteln schwerer löslich als die 4-Isomeren **47** und **50**.

Strukturbeweise:

Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen beweisen die erfolgreiche Darstellung der Methylester **44** bis **50**. Sie schließen die theoretisch mögliche Bildung von Säureamiden aus.

Im Massenspektrum von Methyl-2-(3-nitrophenyl)-indol-5-carboxylat (**45**) ist wieder, wie bei den meisten dargestellten 2-Phenylindolderivaten, der Molpeak (m/z 296) der Basispeak. Die stärksten Abbaupicks bilden die durch CH_3^- und OCH_3^- -Abspaltung entstandenen Fragment-Ionen m/z 281 und m/z 265. Aus letzterem entsteht durch Eliminierung von NO_2 m/z 219 und durch anschließende CO-Abspaltung das Ion m/z 191. Die umgekehrte Reihenfolge bei der Elimination der Substituenten ergibt zunächst die Fragmente m/z 266 ($\text{M}-\text{NO}^+$) und 250 ($\text{M}-\text{NO}_2^+$). Das 2-Phenylindol-Ion m/z 191 wird auf die beschriebene Weise weiter abgebaut (s. 4.3.3.1).

Das ^1H -NMR-Spektrum von **45** zeigt ein für den Methylester charakteristisches Singulett bei 3,88 ppm mit der Intensität von 3 Protonen.

Im IR-Spektrum von **45** wird im C=X-Valenzschwingungsbereich eine intensive Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} registriert, die dem Ester zugeordnet werden kann. Die Carbonylbande eines primären Amids in festem Zustand wäre dagegen bei ca. 1650 cm^{-1} zu erwarten. Auch im Bereich der NH-Valenzschwingungen werden außer der NH-Schwingung des Indols bei 3370 cm^{-1} keine weiteren Banden registriert, so daß eine Amidbildung ausgeschlossen werden kann.

4.4.2.4 Verseifung der Ester zu Carbonsäuren

Der im Phenylrest unsubstituierte Indolester **44** sowie die 3-Nitrophenylindolderivate **45** bis **47** ließen sich in methanolischer Natriumhydroxidlösung glatt zu den Indolcarbonsäuren **51** bis **54** verseifen.

Es erwies sich allerdings als zweckmäßig, in kleineren Ansätzen (bis etwa 25 mmol) zu arbeiten, wodurch reinere Produkte in größerer Ausbeute erhalten wurden.

Die 2-(4-Nitrophenyl)-indolester **48** bis **50** erwiesen sich gegenüber alkalischer Hydrolyse als äußerst stabil. Wahrscheinlich mitbedingt durch die geringe Löslichkeit dieser Verbindungen in dem verwendeten Lösungsmittel konnten nach mehrtägigem Erhitzen noch etwa 50% Edukt zurückgewonnen werden. Gleichzeitig bildeten sich neben den Carbonsäuren **55** bis **57** mehrere Zersetzungsprodukte.

Hier erwies sich die unter neutralen Bedingungen durchführbare Methode der Esterspaltung über eine S_{N2} -Desalkylierung mit wasserfreiem Lithiumiodid in Dimethylformamid^{26,62)} als gut geeignet. Die Reaktion verlief zwar ebenfalls nur langsam (Reaktionszeit: 15 bis 24 Stunden), die Indolcarbonsäuren entstanden aber ohne Nebenprodukte und in guter Ausbeute.

Zur biologischen Prüfung wurden die Säuren **51** bis **53** in die entsprechenden Natriumsalze überführt.

Strukturbeweise:

Die Einführung der Carboxylgruppe wird durch die im folgenden angeführten spektroskopischen Daten - am Beispiel der Verbindung **52** - nachgewiesen.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt das Säureproton als breites, mit D_2O austauschbares Signal bei 12,56 ppm. Im IR-Spektrum wird die OH-Schwingung im Bereich von 2550 bis 3100 cm^{-1} und eine Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} registriert. Auch im Massenspektrum von **52** ist der Molpeak m/z 282 der Basispeak. Die Tendenz zur Oniumspaltung unter Bildung des Oxonium-Ions m/z 265 ist im Vergleich zum Ester **45** geringer, da sich ein OH-Radikal schlechter stabilisieren kann als das OCH_3 -Radikal (Abb. 8).

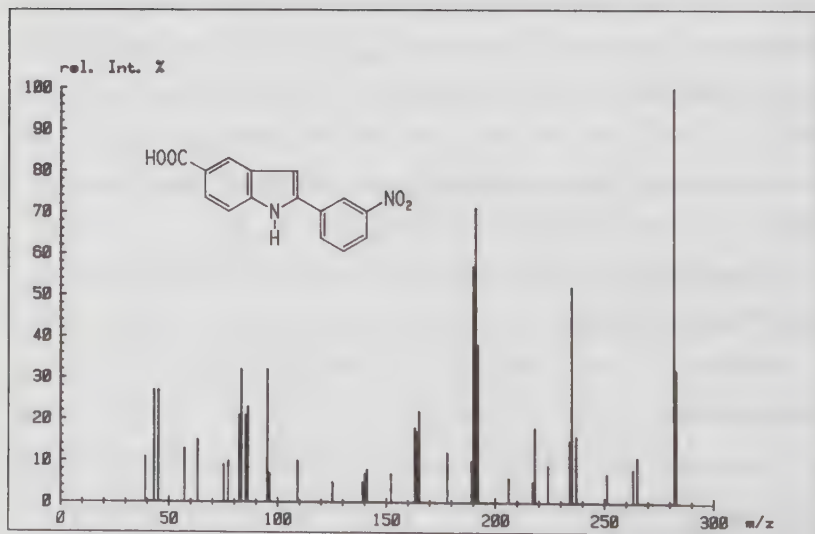
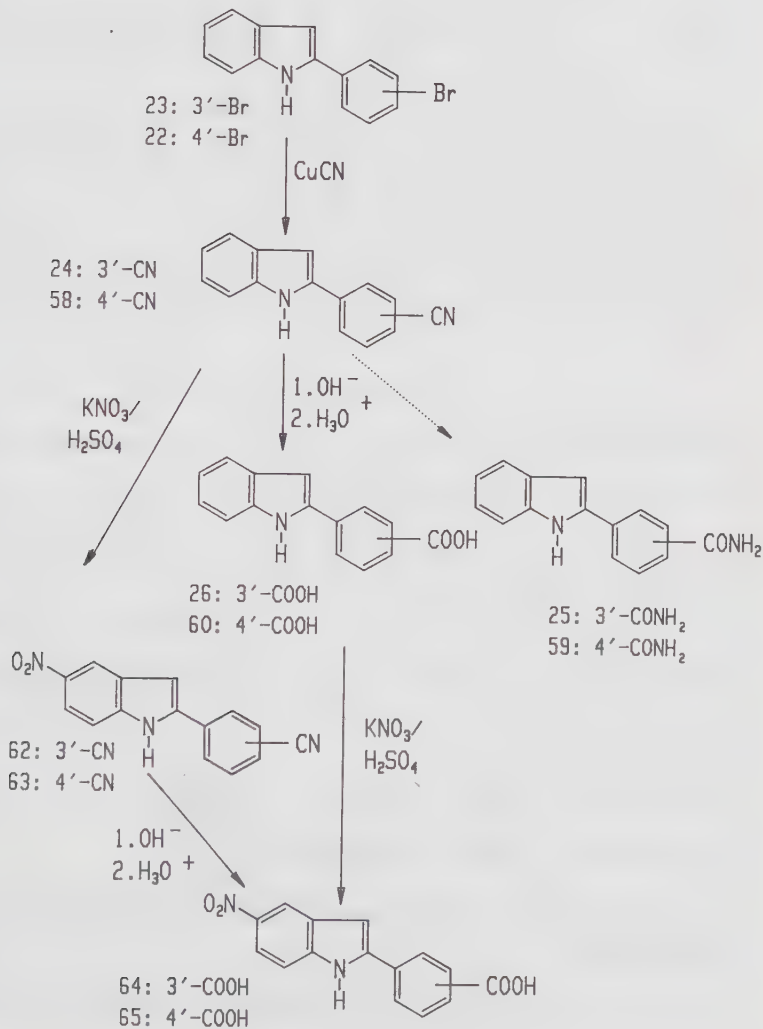


Abb. 8: Massenspektrum von **52** (200°C)

4.5 Synthese von Nitroindol-2-yl-benzoesäuren

Formelschema 6



4.5.1 Umwandlung von 2-(Bromphenyl)-indolen zu

Indol-2-yl-benzoesäuren

Aus den 2-(Bromphenyl)-indolen **22** und **23** wurden zunächst wie unter 4.4.1.1 beschrieben die Cyanoverbindungen **24** und **58** dargestellt. Die in guter Ausbeute anfallenden Rohprodukte konnten zur Darstellung der Säuren verwendet werden.

Im Gegensatz zu den Indolcarbonsäuren (s. 4.4.2.1) ließen sich die Indol-2-yl-benzoesäuren **26** und **60** durch Hydrolyse der Nitrile direkt darstellen. Die saure Verseifung von 4-Indol-2-yl-benzonitril (**58**) ist beschrieben⁷⁵⁾. Dabei verläuft die Reaktion nur bis zum Säureamid **59**, dieses wird anschließend alkalisch zur Säure **60** verseift.

Die alkalische Verseifung der Cyanoindole **24** und **58** in Ethylen-glykolmonoethylether (Sdp.: 135°C) lieferte direkt die Carbonsäuren **26** und **60** (Ausb.: 60 bis 68%) Etwa 10% der eingesetzten Substanz wurde nur bis zur Stufe der Säureamide **25** und **59** hydrolysiert. Sie konnten als Rückstand der alkalischen Reaktionslösung einfach abgetrennt werden. Die nach 4.5.2 im Benzolring des Indols nitrierten Indol-2-yl-benzonitrile **62** und **63** ließen sich - in etwas geringerer Ausbeute - ebenfalls direkt zu den Säuren **64** und **65** verseifen (Formelschema 6).

Zur biologischen Prüfung wurden von den Säuren **26** und **60** die entsprechenden Natriumsalze dargestellt.

Strukturbeweise:

Abb. 9 zeigt als Beispiel für die dargestellten Indolylbenzoesäuren das ¹H-NMR-Spektrum von **26**.

Das im Benzolring unsubstituierte Indol zeigt die folgenden

charakteristischen Signale: Bei höchstem Feld (7,03 ppm) tritt H-3 in Resonanz. H-5 und H-6 erscheinen jeweils als Triplett; das zur NH-Gruppe des Indols paraständige H-5 wird bei höherem Feld registriert als das metaständige H-6. Aufgrund des Ringstromeffekts des annelierten Pyrrols auf die Protonen des Benzolrings erscheinen die α -ständigen Protonen H-4 und H-7 bei tieferem Feld. Die paramagnetische Verschiebung von H-4 ist dabei stärker als die des dem Indol-NH benachbarten H-7. Die Signale der Protonen des Phenylrestes erscheinen wegen der entschirmenden Wirkung der Carboxylgruppe bei tieferem Feld und deutlich abgegrenzt von den Indolprotonen. Das Indol-NH wird bei 11,75 ppm, das Säureproton als breites Signal bei 13,15 ppm registriert.

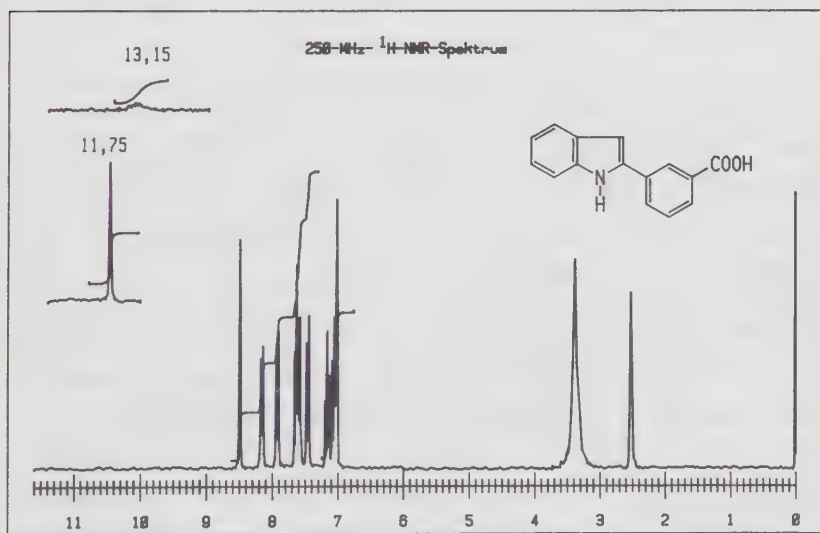
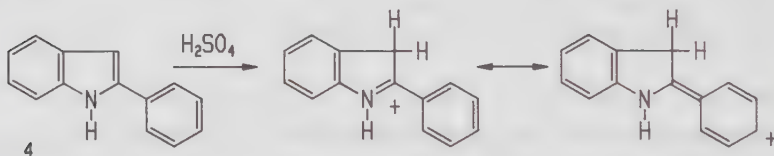


Abb. 9: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **26** (DMSO- d_6)

4.5.2 Nitrierung von 2-Phenylindolen

In 2-Stellung substituierte Indole lassen sich in konzentrierter Schwefelsäure mit Kaliumnitrat im Benzolring nitrieren, da das normalerweise bei S_E -Reaktionen bevorzugt reagierende C-3 unter diesen Bedingungen vollständig protoniert ist. Es entsteht das 5-Nitroprodukt⁶⁹⁾.

Eine Nitrierung im Phenylrest des 2-Phenylindols ist wegen der stärkeren Desaktivierung dieses Ringes aufgrund möglicher Konjugation mit dem positiv geladenen Pyrrolring unwahrscheinlich und wurde auch bei entsprechenden Versuchen nicht beobachtet¹⁹⁾.



2-Phenylindol (**4**) wurde nach Literaturangaben zu **61** nitriert⁶⁹⁾. Diese Vorschrift ließ sich erfolgreich auf die Umsetzung von im Phenylrest substituierten Derivaten übertragen. Die Indol-2-yl-benzoesäuren **26** und **60** ergaben dabei das Nitroprodukt in etwas höherer Ausbeute als die Benzonitrile **24** und **58**.

Aufgrund dieses Ergebnisses und der Resultate bei der Verseifung (s. 4.5.1) ist es also günstiger, erst die Cyanogruppe zu verseifen und anschließend die Nitrogruppe einzuführen (Formelschema 6).

Strukturbeweise:

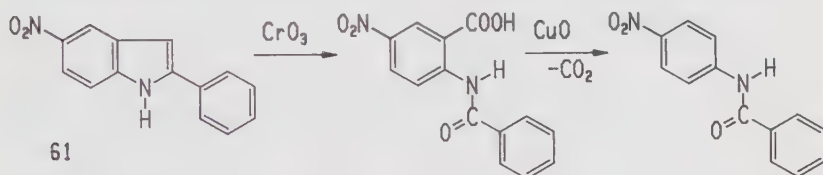
Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen der Nitroprodukte sollen am Beispiel von **64** erläutert werden.

Im IR-Spektrum sind die intensiven Banden bei 1510 und 1330 cm^{-1}

für das Vorhandensein einer Nitrogruppe charakteristisch.

Aus dem Massenspektrum von **64**, in dem der Molpeak (= Basispeak) bei m/z 282 registriert wird, kann auf eine Mononitrierung geschlossen werden. Über die Stellung der Nitrogruppe läßt sich aufgrund dieser Ergebnisse naturgemäß nichts aussagen.

Bei **61** wurde die Stellung der Nitrogruppe durch oxidativen Abbau des Produktes zu N-benzoyl-5-nitroanthranilsäure und dessen Decarboxylierung zu dem bekannten 4'-Nitrobenzanilid bewiesen⁶⁹⁾.



Es ist nicht zu erwarten, daß eine Substitution im Phenylrest einen Einfluß auf den Substitutionsort bei der Nitrierung hat.

Zusätzlich beweist das ^1H -NMR-Spektrum von **64** (Abb. 10) die Stellung der Nitrogruppe zwar nicht zwingend, macht diese Position aber am wahrscheinlichsten. Das bei 7,32 ppm registrierte Dublett mit $^4J = 1,4$ Hz ist für H-3 charakteristisch und schließt die Nitrierung in dieser Position aus. Die Protonen des Benzolrings des Indols zeigen das für eine 1,2,4-Substitution charakteristische Kopplungsmuster, was prinzipiell durch die Einführung eines Substituenten in 5- oder in 6-Stellung hervorgerufen sein könnte. Für eine Substitution in 5-Stellung ergeben sich dabei im Vergleich mit dem Edukt **26** (s. 4.5.1) für die zur Nitrogruppe orthoständigen Protonen paramagnetische Verschiebungen von 1,00 ppm (H-4) und 0,92 ppm (H-6). Das metaständige H-7 wird um 0,14 ppm zu tiefem

Feld verschoben. Diese Werte stimmen mit den Angaben über Substituenteneinflüsse auf die Resonanzfrequenz bei substituierten Benzolen gut überein (ortho: 0,95 ppm / meta: 0,17 ppm)³³⁾.

Nimmt man dagegen eine Nitrogruppe in 6-Stellung an, so ergäben sich für die Signale von H-5 und H-7 paramagnetische Verschiebungen von 1,02 und 1,13 ppm. Das Dublett bei 7,61 ppm müßte H-4 zugeordnet werden. Das Signal träte somit im Vergleich mit **26** bei unveränderter Feldstärke auf. Diese Werte lassen eine Nitrierung an C-6 unwahrscheinlich erscheinen.

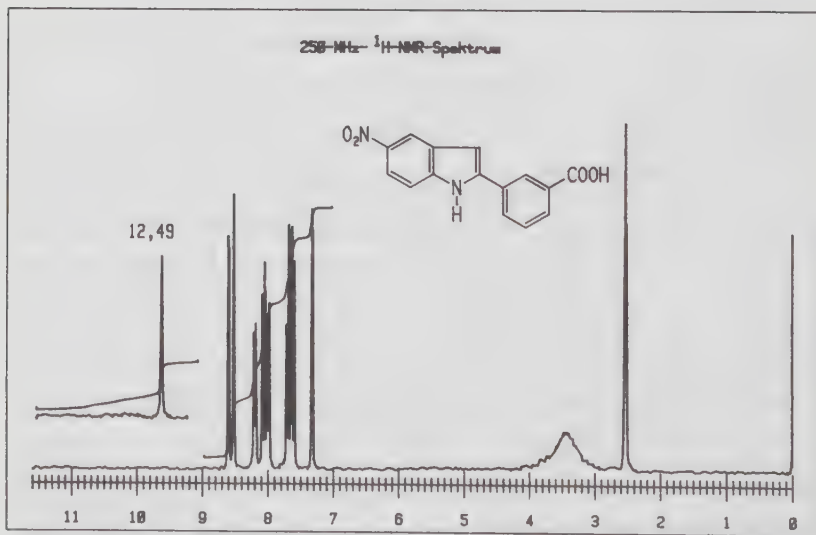
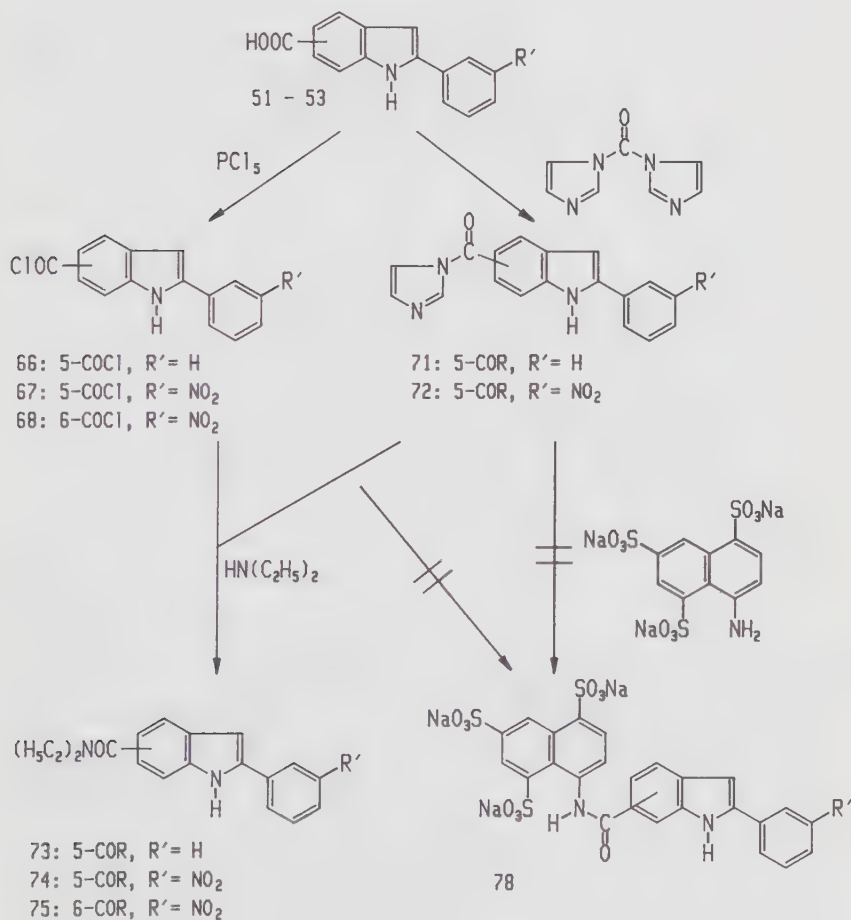


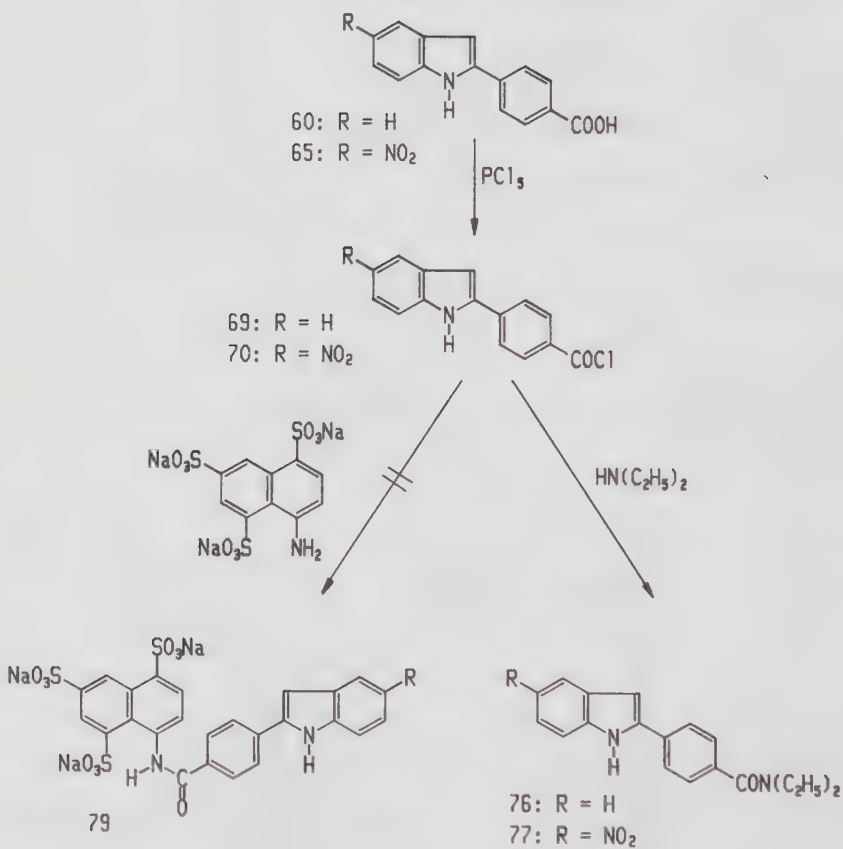
Abb. 10: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **64** (DMSO-d₆)

4.6 Synthese von 2-Phenylindolcarbonsäure- und Indol-2-yl-benzoesäurederivaten

Formelschema 7



Formelschema 8



4.6.1 Synthese von Säurechloriden

4.6.1.1 Umsetzung mit Thionylchlorid

Die ersten Versuche zur Darstellung von Säurechloriden erfolgten mit den Säuren **53** und **65** durch Umsetzung mit Thionylchlorid. Eine Toluolsuspension der Verbindungen wurde nach Zugabe katalytischer Mengen Dimethylformamid mit einem Überschuß Thionylchlorid, das im Verlauf der Reaktion langsam zugetropft wurde, versetzt.

Variationen der Reaktionsbedingungen erfolgten durch Umsetzung bei verschiedenen Temperaturen (Raumtemperatur bis 80°C) und Zugabe unterschiedlicher Reagenzmengen.

Dabei entstanden laut DC immer mehrere Substanzen; die angestrebten Produkte 2-(3-Nitrophenyl)-indol-6-carbonylchlorid (**68**) und 4-(5-Nitroindol-2-yl)-benzoylchlorid (**70**) waren darunter höchstens in Spuren nachweisbar. (Zur dc Untersuchung wurden methanolische Lösungen verwendet, um die stabilen Ester zu erhalten.)

Art und Zusammensetzung der Produktgemische waren stark von den Reaktionsbedingungen abhängig. Die Isolierung und Charakterisierung einzelner Verbindungen war aufgrund der Instabilität der Säurechloride nicht möglich.

Vermutlich ist die Entstehung unterschiedlicher Produkte auf Substitutionsreaktionen im Indol, wobei C-3 der bevorzugte Angriffspunkt sein dürfte, und evtl. auf anschließende Dimerisierungen zurückzuführen.

Beispiele hierfür sind in der Literatur beschrieben. Dabei wird ausdrücklich darauf verwiesen, daß schon geringfügige Änderungen der Substitution des Indols und der Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Produkten führen können⁴²⁾.

So ist für Indol-2-carbonsäure die Darstellung des entsprechenden Säurechlorids ohne Nebenreaktionen beschrieben⁴⁹⁾. Aus 1-Methylindol-2-carbonsäure entstand dagegen als Primärprodukt die 3-Chlor-sulfinylverbindung, aus dem sich durch Lösen in Methanol ein Bis-(indolyl)-disulfid bildete¹⁰⁰⁾. Methyl- und Ethylindol-2-carboxylat ergaben unter ähnlichen Bedingungen dagegen direkt entsprechende Monosulfide^{55,100)}. Auch bei der Umsetzung von 1,2-Dimethylindol-3-carbonsäure mit Thionylchlorid entstanden mehrere Produkte¹¹⁾. Danach sind offensichtlich außer S_E -Reaktionen an C-3 noch andere Nebenreaktionen möglich.

4.6.1.2 Umsetzung mit Phosphorpentachlorid

Ein weiteres gebräuchliches Reagenz zur Darstellung von Säurechloriden ist Phosphorpentachlorid.

Smuszkovics¹⁰⁰⁾, der die unter 4.6.1.1 beschriebenen Substitutionsprodukte mit Thionylchlorid bei dem Versuch, 1-Methylindol-2-carbonylchlorid darzustellen, erhielt, konnte das gewünschte Produkt auf diese Weise erhalten.

Reaktionen am Indol sind aber auch mit Phosphorpentachlorid beschrieben. Aus 2-Methylindol entstand dabei bei kurzem Erhitzen in Chloroform das 3-Chlorderivat⁵⁶⁾. In Ether/Chloroform bei Raumtemperatur wurde, vermutlich durch elektrophilen Angriff von PCl_4^+ und teilweiser Hydrolyse bei der Aufarbeitung des Ansatzes ein in 3-Stellung mit $POCl_2$ substituiertes Produkt erhalten⁷⁸⁾.

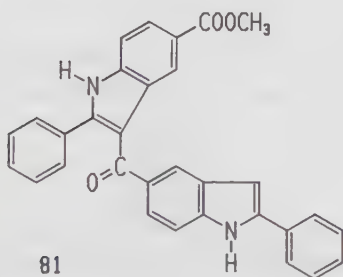
2-Phenylindol zeichnet sich jedoch gegenüber alkylsubstituierten Derivaten durch eine etwas größere Stabilität gegenüber S_E -Reaktionen aus¹⁾. Als Begründung werden sterische Faktoren angenommen.

Ein Versuch, die angestrebten Säurechloride durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid zu erhalten, erschien deshalb sinnvoll.

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift⁴⁹⁾ wurde die Synthese mit einem 10%igen Überschuß Phosphorpentachlorid in trockenem Ether bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die im Phenylrest unsubstituierte Indolcarbonsäure **51** ergab dabei zwar zum Teil das gewünschte Säurechlorid **66**, es entstanden aber stets auch verschiedene Nebenprodukte. Eine dieser Verbindungen wurde bei der folgenden Umsetzung mit Diethylamin (s. 4.6.3.1) als 3-Chlorderivat identifiziert.

Zur Isolierung weiterer Nebenprodukte wurde das entstandene Gemisch zunächst mit Methanol gerührt, um die stabileren Carbonsäureester zu erhalten. Durch anschließende sc Trennung der Produkte ließ sich außer dem Ester **44** eine weitere Verbindung isolieren. Wie die im folgenden angeführten Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen belegen, handelt es sich dabei um ein durch Acylierung an C-3 entstandenes Dimeres, das Methyl-2-phenyl-3-(2-phenylindol-5-yl-carbonyl)-indol-5-carboxylat (**81**).



Strukturbeweise:

Das Massenspektrum von **81** (Abb. 11) zeigt einen starken Molpeak bei m/z 470 (92%). Die wichtigsten Abbauprodukte bilden sich durch die Spaltung des Ketons an einer seiner Bindungen. Dadurch entstehen entweder das mit einer Ester- und einer Carbonylgruppe substituierte Fragment-Ion m/z 278 und das unsubstituierte 2-Phenylindol-Ion m/z 192 oder die 3-Carbonylverbindung m/z 220 und der Ester **44** mit m/z 251 (Basispeak), aus dem durch Abspaltung von OCH_3 ebenfalls das Ion m/z 220 gebildet wird.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 12) werden zwei mit D_2O austauschbare NH-Protonen bei 11,82 und 12,45 ppm registriert, was auf ein unsymmetrisches dimeres Produkt hinweist. Das Molekül enthält nur eine Estergruppe: Die Methoxygruppe tritt mit der Intensität von drei Protonen bei 3,82 ppm in Resonanz. Im Aromatenbereich erscheint bei tiefstem Feld - in gleicher Lage wie beim Ester **44** - ein Dublett mit der Intensität von einem Proton, das dem der Estergruppe benachbarten H-4 zugeordnet werden kann. Im typischen Bereich der Signale für die Protonen an C-3 wird nur ein Signal mit der Intensität von einem Proton bei 6,94 ppm beobachtet.

Das IR-Spektrum von **81** zeigt für die Estercarbonylgruppe und das Keton zwei intensive Carbonylbanden bei 1710 und 1690 cm^{-1} .

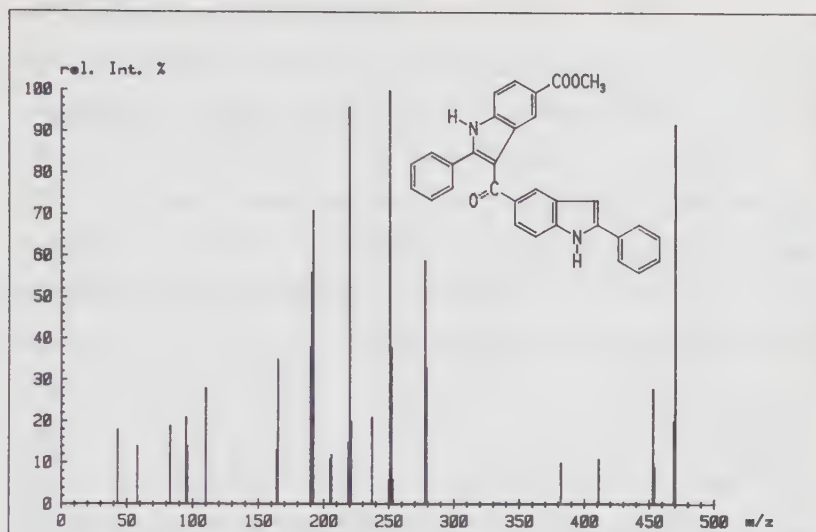


Abb. 11: Massenspektrum von **81** (240°C)

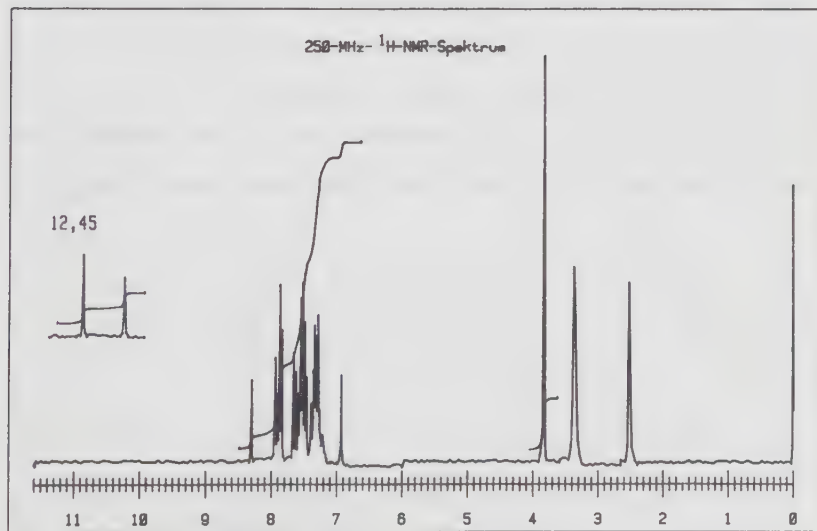


Abb. 12: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **81** (DMSO-d₆)

Die Umsetzung der 2-(3-Nitrophenyl)-indolcarbonsäuren **52** und **53** sowie der Indol-2-yl-benzoesäuren **60** und **65** mit Phosphorpentachlorid nach dem oben beschriebenen Verfahren ergab im Gegensatz zu **51** die gewünschten Säurechloride **67** bis **70** in guter Ausbeute (Formelschema 7, 8). Die Bildung von Nebenprodukten wurde nicht beobachtet. Elektronegative Substituenten im Phenylrest bewirken also offensichtlich eine ausreichende Desaktivierung des Pyrrolrings, um S_E -Reaktionen an C-3 zu verhindern.

Strukturbeweise:

Die Bildung der Säurechloride ohne weitere Reaktionen läßt sich anhand der Ergebnisse der ^1H -NMR-Spektroskopie und der Massenspektroskopie zeigen.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **67** unterscheidet sich von dem des Edukts **52** nur durch das Fehlen des Signals für das Carboxylproton.

Im Massenspektrum erscheint ein schwacher Molpeak bei m/z 300 (8%). Der $M+2$ -Peak (3%) ist für ein Monochlorprodukt charakteristisch. Begünstigt ist die Chlorabspaltung unter Bildung des Oxonium-Ions m/z 265, das wie beschrieben weiter abgebaut wird.

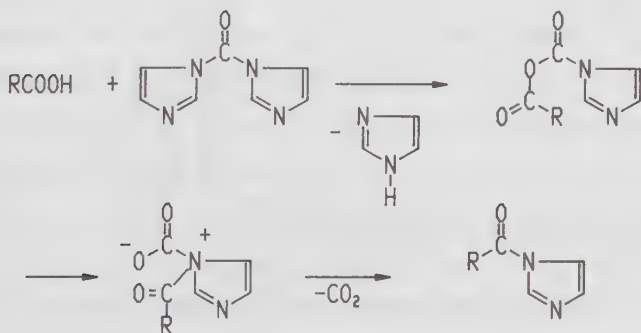
4.6.2 Synthese von Imidazoliden

Außer über Säurechloride lassen sich Carbonsäurederivate aus den entsprechenden Säuren auch durch die sog. Imidazolid-Methode darstellen.

Die beschriebenen Nebenreaktionen bei der Darstellung des im Phenylrest unsubstituierten Säurechlorids **66** veranlaßten eine Erprobung dieser Methode.

Außerdem machten die unter 4.6.3.2 angeführten Schwierigkeiten bei der weiteren Umsetzung der Säurechloride **66** bis **70** die Suche nach einem anderen Syntheseweg notwendig.

Nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift⁹⁸⁾ erfolgt die Darstellung von Imidazoliden aus equimolaren Mengen der Carbonsäure und N,N'-Carbonylbisimidazol in einem indifferenten, wasserfreien Lösungsmittel. Die Bildung der heterocyclischen Amide erfolgt dabei wahrscheinlich über ein gemischtes Anhydrid der Imidazol-N-carbonsäure und anschließende intramolekulare nucleophile Substitutionsreaktion. Aus dem so entstandenen Produkt bildet sich durch Abspaltung von CO₂ das N-Acylimidazol.



Die Reaktionsfähigkeit von Imidazoliden ist mit der von Säurehalogeniden und -anhydriden vergleichbar⁹⁸⁾. Die Darstellung von Säurederivaten (Ethern, Amiden ...) erfolgt normalerweise in einer Eintopfsynthese durch Zusatz der entsprechenden Reagenzien zur Imidazolidlösung.

2-Phenylindol-5-carbonsäure (**51**) wurde nach obiger Arbeitsvorschrift in Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid umgesetzt. Innerhalb weniger Minuten erfolgte vollständige Reaktion.

Das Imidazolid **71** wurde nicht isoliert, sondern direkt, wie unter 4.6.3.1 beschrieben, in das Diethylamid **73** überführt. Die dort angeführten Ergebnisse zeigen eine glatte Umsetzung ohne Nebenreaktionen.

2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäure (**52**) war wie das Imidazolid **72** sehr schwer in Tetrahydrofuran löslich. Die Umsetzung erfolgte trotzdem schnell (ca. 30 min) und vollständig. **72** konnte als Reinprodukt bei der Filtration des Ansatzes isoliert werden.

Strukturbeweise:

Im IR-Spektrum von **72** wird eine Carbonylbande bei der für Säureamide ungewöhnlich hohen Wellenzahl von 1690 cm^{-1} registriert. Diese Eigenschaft ist für Azolide (Amide, deren Amid-Stickstoff Teil eines aromatischen Fünfrings mit mindestens zwei Stickstoffatomen ist) charakteristisch und kann zur Identifizierung von Verbindungen dieses Strukturtyps herangezogen werden⁹⁸⁾.

Das Massenspektrum von **72** gibt einen Hinweis auf die große Reaktionsbereitschaft des Imidazolids bei S_N -Reaktionen. Es erscheint nur ein schwacher Molpeak (7%). Intensive Peaks ergeben dagegen

die durch Spaltung der Amidbindung entstehenden Fragment-Ionen.
Der Molpeak des Imidazols m/z 68 ist der Basispeak.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **72** (Abb. 13) werden im Aromatenbereich neben den Peaks der Protonen des 2-Phenylindols drei Signale bei 7,20, 7,75 und 8,28 ppm registriert, die den Protonen des Imidazolrings zugeordnet werden können.

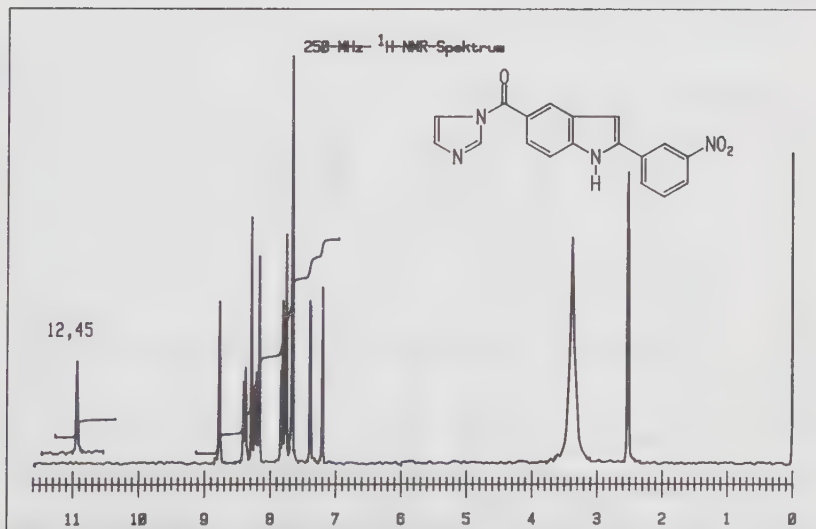


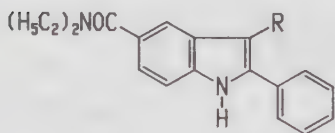
Abb. 13: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **72** (DMSO-d_6)

4.6.3 Synthese von Säureamiden

4.6.3.1 Synthese von Diethylamiden

Aus den Indolcarbonylchloriden **67** und **68** sowie aus den Indolylbenzoylchloriden **69** und **70** ließen sich durch kurzes Rühren mit einem Überschuß Diethylamin problemlos die Diethylamide **74** bis **77** darstellen (Formelschema 7, 8).

Bei der Umsetzung des im Phenylrest unsubstituierten Säurechlorids **66**, das nur im Gemisch mit mehreren Nebenprodukten erhalten werden konnte (s. 4.6.1.2) erhielt man ein Produktgemisch, aus dem durch Umkristallisation aus Ethanol eine Reinsubstanz isoliert werden konnte. Es handelte sich dabei aber nicht um die angestrebte Verbindung **73**, sondern um N,N-Diethyl-3-chlor-2-phenylindol-5-carboxamid (**80**).



73: R = H

80: R = Cl

73 war im Filtrat zwar angereichert, seine Reindarstellung gelang aber nicht.

Dieses Produkt war weitaus besser über das Imidazolid **71** zugänglich. Es entstand bei Zusatz von Diethylamin zur Imidazolidlösung ohne Nebenprodukte in guter Ausbeute (Formelschema 7). Auch das Imidazolid **72** ließ sich auf diese Weise zu **74** umsetzen; hier ergaben beide Wege etwa gleich gute Resultate.

Strukturbeweise:

Als Beispiel werden die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen von **73** angeführt und denjenigen des Nebenprodukts **80** gegenübergestellt.

Im Massenspektrum von **73** (Abb. 14) findet man als Hauptfragment und Basispeak das aus dem Molekül-Ion m/z 292 (90%) durch Abspaltung des Diethylaminrestes entstandene Oxonium-Ion m/z 220. Nach der Elimination von CO wird das 2-Phenylindol-Ion wie beschrieben weiter abgebaut.

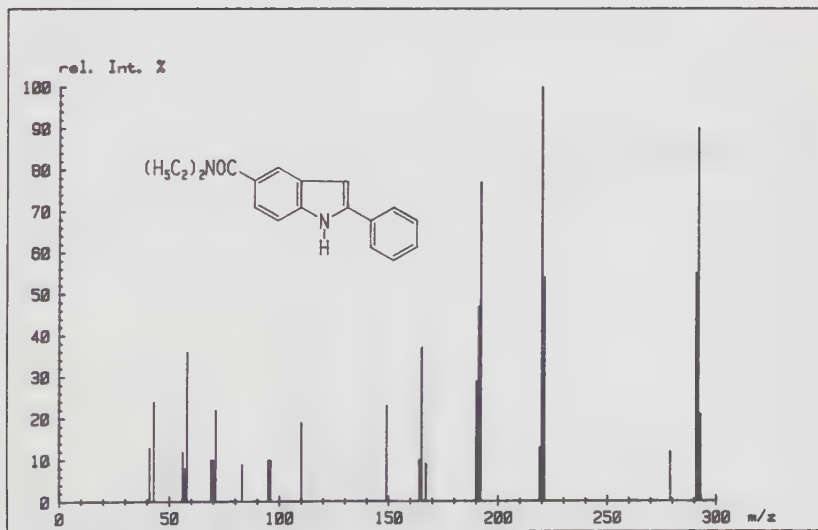


Abb. 14: Massenspektrum von **73** (140°C)

Das Massenspektrum von **80** (Abb. 15) zeigt eine gegenüber **73** um 34 Einheiten erhöhte Molmasse. Beweis für die Monochlorsubstitution ist der M+2-Peak; die Ionen m/z 326 und 328 zeigen die typische Chlor-Isotopenverteilung von ca. 3:1. Bevorzugt ist auch bei **80** die Elimination des Diethylaminrestes, die zu den Fragment-Ionen m/z 256 und m/z 254 (Basispeak) führt. Die weitere Fragmentierung führt durch Abspaltung von CO zu m/z 228 und 226 oder durch Elimination von Chlor zum Oxonium-Ion m/z 220.

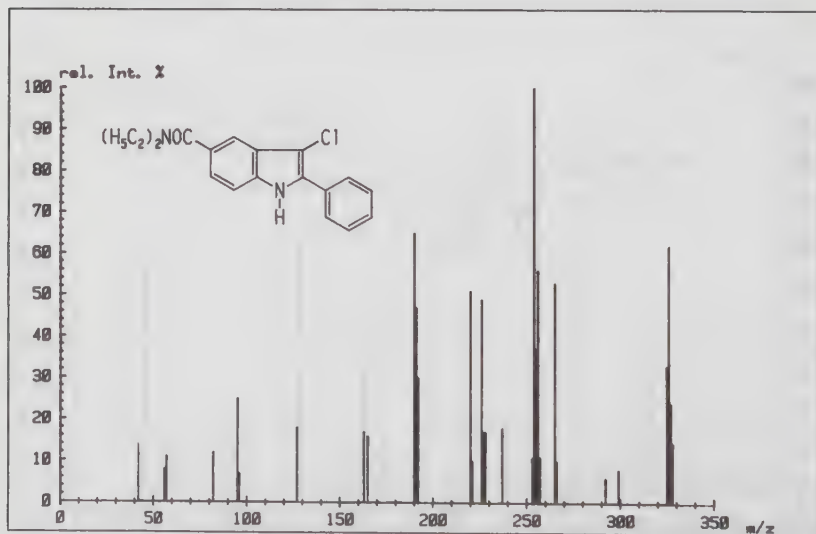


Abb. 15: Massenspektrum von **80** (160°C)

Im ^1H -NMR-Spektrum von **73** werden die Methylprotonen der Ethylgruppen als Triplett bei 1,12 ppm mit der Intensität von 6 Protonen registriert. Das für die Methylenprotonen zu erwartene Quartett wird größtenteils vom H_2O -Restsignal bei 3,3 bis 3,5 ppm überlagert. Die Substitution mit Diethylamid hat keine Auswirkung auf die Lage der aromatischen Protonen, die Resonanzfrequenzen sind mit denen von 2-Phenylindol (**4**) so gut wie identisch. Die Protonen des unsubstituierten Phenylrestes zeigen durch den Einfluß des Indolgerüsts eine charakteristische Aufspaltung ihrer Signale. Die der Bindungsstelle benachbarten Protonen H-2' und H-6' erscheinen annähernd als Dublett bei tiefstem Feld. Eine schwächere paramagnetische Verschiebung erfahren die Protonen H-3' und H-5', die als Triplett mit der Intensität von 2 Protonen erscheinen. H-4' tritt bei einer mit Benzol vergleichbaren Frequenz in Resonanz.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **80** zeichnet sich gegenüber dem von **73** durch das Fehlen eines aromatischen Protons aus. Da die Lage der übrigen Signale nahezu unverändert ist, kann das fehlende Proton eindeutig H-3 zugeordnet werden.

4.6.3.2 Versuche zur Synthese von Amiden mit Naphthylamintrisulfonsäure

Zur präparativen Einarbeitung waren Suraminanaloge synthetisiert worden, die sich nur im Substitutionsmuster der Benzoylzwischenglieder von der Leitsubstanz unterschieden. Dabei wurde die Acylierung der Naphthylamintrisulfonsäure mit gutem Erfolg nach folgender Methode durchgeführt: Das Amin wurde in H_2O gelöst und die Lösung durch Zugabe von Natronlauge auf einen pH-Wert von 5 bis 6 eingestellt. Ein Überschuß des Benzoylchlorids wurde in Toluol gelöst zugegeben. Der pH-Wert des Ansatzes wurde mittels pH-stat-Kontrolle⁹⁴⁾ konstant gehalten.

Bei der nach dieser Vorschrift versuchten Umsetzung von Naphthylamintrisulfonsäure mit den Indolcarbonylchloriden **66** bis **68** konnte dagegen kein Amid vom Typ **78** erhalten werden (Formelschema 7). Ebensovienig ließen sich die Indolylbenzoylchloride **69** und **70** zu einem Amid **79** umsetzen (Formelschema 8). Dieser Mißerfolg ist wahrscheinlich mitbedingt durch die äußerst geringe Löslichkeit der Säurechloride in Toluol, so daß mit einer Suspension gearbeitet werden mußte. Auch in anderen inerten Lösungsmitteln sind diese Verbindungen schlecht löslich, so daß ihr Einsatz keinen Vorteil bieten dürfte.

In Dioxan war zwar die Löslichkeit besser, trotzdem konnten im DC nicht einmal Spuren eines Produktes, das **78** bzw. **79** entsprechen könnte, nachgewiesen werden. Lediglich die Hydrolyse der Säurechloride verlief hier schneller.

Danach sind wahrscheinlich auch sterische Faktoren für das Nichtgelingen der Reaktion verantwortlich.

Weiter wurde der Versuch unternommen, die gewünschten Amide aus den Säuren **51** und **52** über die Imidazolide darzustellen. Die Umsetzung wurde in Dimethylformamid durchgeführt, da Naphthylamintrisulfonsäure in diesem Lösungsmittel wenigstens eine gewisse Löslichkeit besitzt. Es trat aber auch nach mehrtägigem Erhitzen des Ansatzes keine Reaktion ein.

Nach Literaturangaben⁹⁸⁾ lassen sich manche Amide auch durch Umsetzung von wässrigen Aminlösungen mit Imidazolidlösungen erhalten. Bei entsprechenden Versuchen, bei denen Naphthylamintrisulfonsäure in wässriger Lösung eingesetzt wurde, war aber die Hydrolyse der Imidazolide die einzige Reaktion.

4.7 Synthese von aminsubstituierten 2-Phenylindolen und Derivaten

Formelschema 9

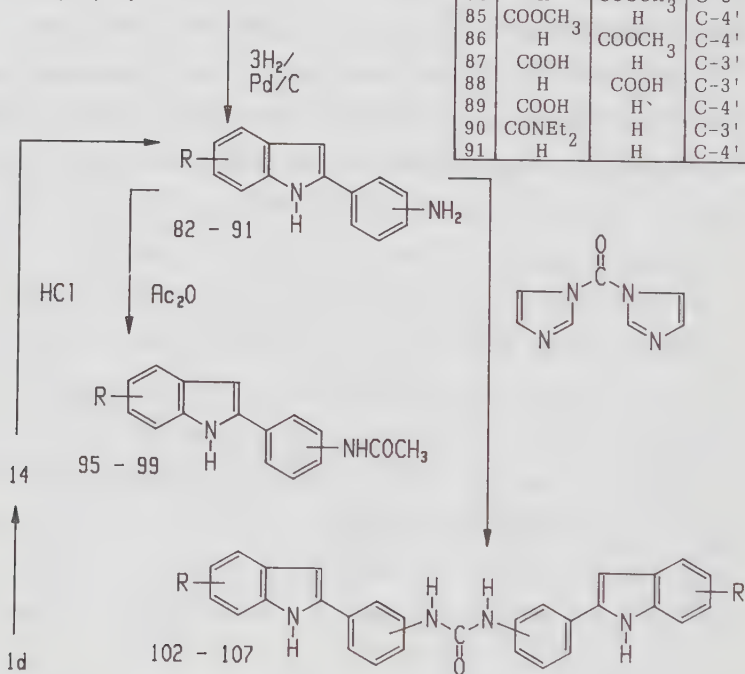
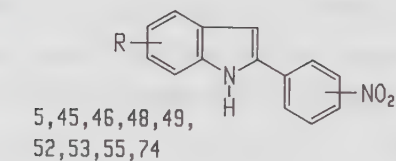


Tabelle 3

2-(Aminophenyl)-indole

Nr	R an		NH ₂ an
	C-5	C-6	
82	H	H	C-3'
83	COOCH ₃	H	C-3'
84	H	COOCH ₃	C-3'
85	COOCH ₃	H	C-4'
86	H	COOCH ₃	C-4'
87	COOH	H	C-3'
88	H	COOH	C-3'
89	COOH	H	C-4'
90	CONEt ₂	H	C-3'
91	H	H	C-4'

Tabelle 4

2-(Acetamidophenyl)-indole

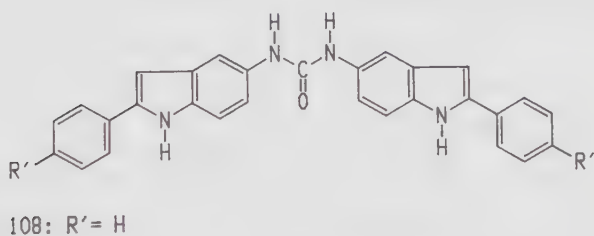
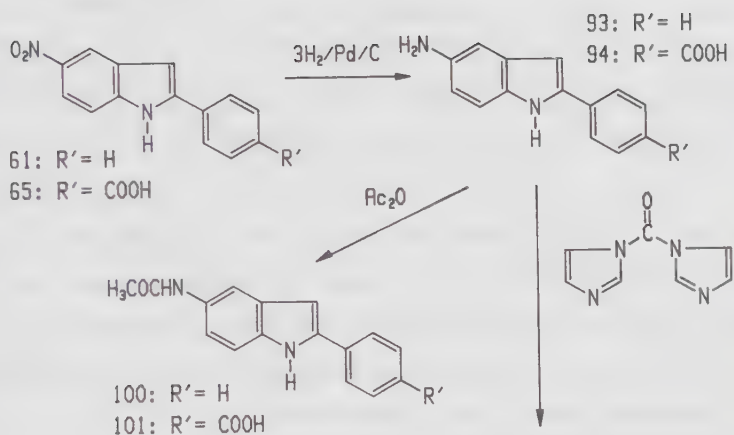
Nr	R an		NHAc an
	C-5	C-6	
95	H	H	C-3'
96	COOCH ₃	H	C-3'
97	COOH	H	C-3'
98	H	COOH	C-3'
99	COOCH ₃	H	C-4'

Tabelle 5

Harnstoffe

Nr	R an		(NH) ₂ CO an
	C-5	C-6	
102	H	H	C-3'
103	H	H	C-4'
104	COOCH ₃	H	C-3'
105	H	COOCH ₃	C-3'
106	COOCH ₃	H	C-4'
107	CONEt ₂	H	C-3'

Formelschema 10



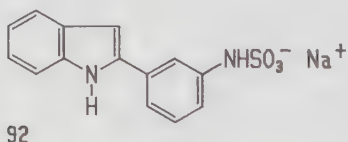
4.7.1 Reduktion der Nitroindole / Acetylierung von Aminoindolen

Die Reduktion von Nitroindolen ist mit vielen gebräuchlichen Reduktionsmitteln durchgeführt worden⁴²⁾. Am besten verläuft nach Literaturangaben die Umsetzung mit Natriumdithionit^{10,96)} und die katalytische Hydrierung^{13,69,96)}.

Diese beiden Methoden wurden deshalb erprobt.

Bei der Umsetzung von 2-(3-Nitrophenyl)-indol (**5**) mit Natriumdithionit entstand nach DC ein Gemisch aus zwei Produkten und zwar zu etwa gleichen Teilen das gewünschte Aminoindol **82** und ein Nebenprodukt. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um das Natriumsalz der Sulfamidsäure (**92**), das durch Umsetzung des als Zwischenstufe der Reduktion auftretenden Hydroxylamins mit dem aus Dithionit gebildeten Hydrogensulfit entstehen kann.

Hinweise auf die Entstehung dieser Substanz bei der Reduktion mit Dithionit finden sich in der Literatur^{28,67)}.



Wie für ein solches Salz zu erwarten, ließ es sich aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit einfach von dem Aminoindol **82** abtrennen.

Das Waschwasser, das außer dem Nebenprodukt noch anorganische Verbindungen enthielt, wurde zur Trockne eingeeengt.

Das IR-Spektrum des nicht weiter gereinigten Rückstandes zeigt zwei intensive Banden bei 1210 und 1055 cm^{-1} , die auf eine Sulfonsäuregruppe hinweisen. Im Massenspektrum wird in Übereinstimmung mit

dem für die Sulfamidsäure berechneten Molekulargewicht eine gegenüber dem Aminoindol **82** um 80 Einheiten erhöhte Molmasse (5%) registriert. Die daraus entstehenden Fragment-Ionen entsprechen denen des Aminoindols.

Bei der sauren Verseifung des Rückstandes entstand teilweise **82**.

Auch bei der Reduktion von 2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäure (**52**) mit Natriumdithionit entstanden zwei Produkte, wobei aber das gewünschte Aminoindol **87** das Hauptprodukt darstellte.

Die katalytische Hydrierung ergab dagegen die Aminoindole **82** bis **90** (Tab. 3), **93** und **94** meist in guter Ausbeute und ohne störende Nebenprodukte. Eine teilweise Bildung von 2,3-Dihydroindol, die nach Literaturangaben⁹⁶⁾ möglich ist, wurde nicht beobachtet.

Die Hydrierung wurde bei Raumtemperatur und unter Normaldruck in einer im Arbeitskreis^{43,94)} entwickelten Apparatur durchgeführt.

Für die Reduktion von aromatischen Nitroverbindungen ist Raney-Nickel als Katalysator gut geeignet. Die Erfolge sind aber stark von der Qualität bzw. vom Alter des Katalysators abhängig. Im Arbeitskreis wurden beste Erfahrungen mit Palladium/Kohle gemacht, daher wurde ausschließlich dieser Katalysator verwendet.

Alle eingesetzten Indole, die die Nitrogruppe im Phenylrest enthalten, konnten auf diese Weise glatt in die Amine überführt werden (Formelschema 9). Sowohl das im Indol unsubstituierte Produkt **82** als auch die Ester **83** bis **86**, die Säuren **87** bis **89** und das Diethylamid **90** entstanden in guter Ausbeute (Tab. 3).

Die zweistufige Synthese von **82** über die Nitroverbindung **5** ist somit günstiger als die direkte Darstellung aus Aminoacetophenon und Phenylhydrazin in konzentrierter Schwefelsäure, die nach umständlicher Reinigung eine Ausbeute von 20% ergab⁷⁵⁾.

5-Nitro-2-phenylindol (**61**) ließ sich nach dieser Methode ebenfalls ohne Schwierigkeiten reduzieren (Formelschema 10). Das entstandene Aminoindol **93** war stabil, eine Tatsache, auf die auch in der Literatur²⁾ hingewiesen wird.

Erstaunlich war deshalb die Instabilität der entsprechenden 4-(5-Aminoindol-2-yl)-benzoesäure (**94**). Schon beim Einengen des Ansatzes entstand ein schwarzer Rückstand. Er enthielt zwar als einziges spektroskopisch nachweisbares Produkt die gewünschte Verbindung **94**, die sich jedoch nicht rein isolieren ließ, da sich bei jedem Reinigungsversuch der Anteil an Zersetzungsprodukten vergrößerte. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten wäre die Erhöhung der Oxidationsempfindlichkeit des in 1,4-Stellung mit Stickstoff substituierten aromatischen Systems durch die elektronenziehende Carboxylgruppe.

Verschiedene Aminoindole wurden mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur zu den Acetamidoverbindungen **95** bis **101** umgesetzt (Formelschema 9, 10, Tab. 4).

Die sofortige Umsetzung des instabilen Aminoindols **94** ergab dabei ein stabiles und gut charakterisierbares Produkt.

Umgekehrt wurde das durch Fischer-Indolsynthese erhaltene 2-(4-Acetamidophenyl)-indol (**14**) durch saure Hydrolyse in das Aminoindol **91** überführt (Formelschema 9).

Strukturbeweise:

Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen der Aminoindole werden am Beispiel der Verbindung **85** erläutert.

Das Massenspektrum (Abb. 16) zeigt den Molpeak m/z 266 als Basispeak. Als erste Abbauprodukte werden die durch Abspaltung von OCH_3 und anschließende CO-Eliminierung entstehenden Fragment-Ionen m/z 235 und 207 registriert. Der weitere Abbau des Aminophenylindol-Ions zeigt im Vergleich mit den bisher beschriebenen Produkten charakteristische Unterschiede. Da die Aminogruppe primärer aromatischer Amine keine leicht spaltbaren Bindungen enthält, ist ein unsubstituiertes 2-Phenylindol-Ion nur in Spuren nachweisbar. Vielmehr entsteht durch HCN -Abspaltung aus dem Aminophenylrest das Fragment-Ion m/z 180. Dieses bildet durch Abspaltung des Cyclopentadienrestes das Indol-Ion m/z 117.

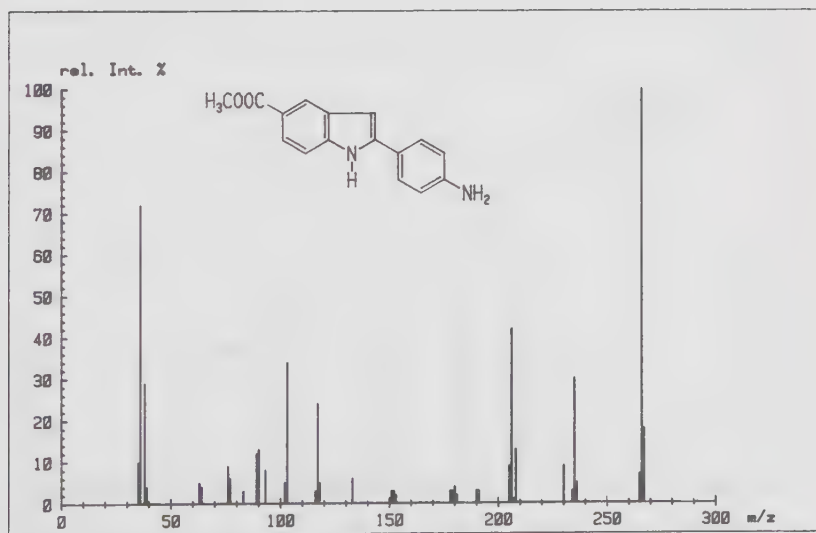


Abb. 16: Massenspektrum von **85** (170°C)

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 17) zeigt die Aminogruppe als breites, mit D_2O austauschbares Singulett bei 5,38 ppm. Die Reduktion der Nitrogruppe bewirkt eine deutliche diamagnetische Verschiebung der aromatischen Protonen, die naturgemäß bei den Protonen des Phenylrestes am stärksten ausgeprägt ist. Das für einen p-disubstituierten Aromaten typische AA'BB'-Spinsystem wird bei 6,64 und 7,53 ppm registriert (Edukt **48**: 7,83 und 8,16 ppm). Aber auch die Signale der Indolprotonen erscheinen im Vergleich zu **48** bei höherem Feld. Die Protonen des Pyrrolrings sind um ca. 0,6 ppm, die des Benzolrings um ca. 0,2 ppm verschoben.

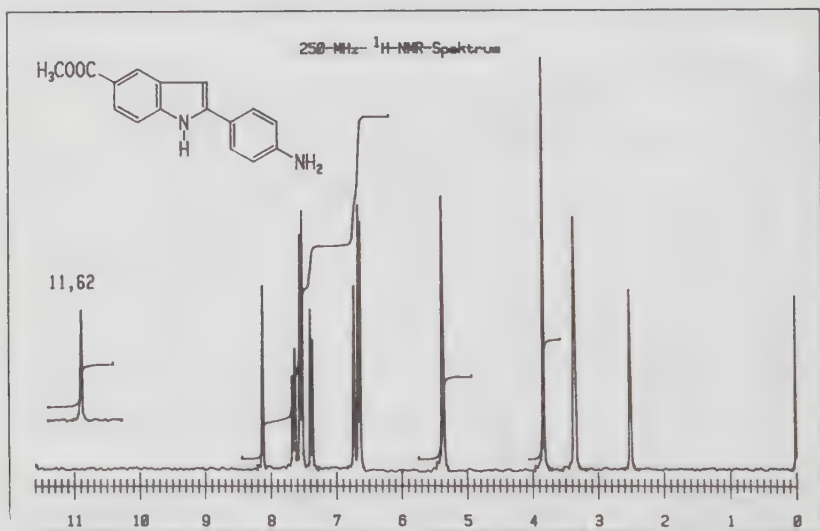


Abb. 17: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **85** (DMSO-d_6)

Das ^1H -NMR-Spektrum des entsprechenden acetylierten Amins **99** zeigt gegenüber dem des Edukts **85** folgende Unterschiede:

Die Methylprotonen des Acetylrestes erscheinen als Singulett bei 2,09 ppm mit der Intensität von drei Protonen. Das NH-Proton des sekundären Amids tritt bei 10,12 ppm in Resonanz, es wird nach dem Austausch mit D_2O nicht mehr registriert. Die aromatischen Protonen erfahren durch die Acetamidogruppe eine im Vergleich zum Amin geringere Abschirmung. Das AA'BB'-Spinsystem des Phenylrestes wird bei 7,72 und 7,84 ppm registriert. Die Protonen des Pyrrolrings werden um ca. 0,3 ppm, die des Benzolrings um ca. 0,1 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Im IR-Spektrum von **99** wird im C=X-Valenzschwingungsbereich neben der Carbonylbande des Esters bei 1685 cm^{-1} die Absorption des sekundären Amids bei 1665 cm^{-1} beobachtet.

4.7.2 Synthese von Harnstoffen

4.7.2.1 Umsetzung mit Phosgen

Das einfachste Verfahren zur Herstellung symmetrischer Harnstoffe ist die Umsetzung von primären oder sekundären Aminen mit Phosgen. Dieses Verfahren⁷⁴⁾ liefert praktisch quantitative Ausbeuten; es wurde im Arbeitskreis^{43,94)} vielfach mit Erfolg eingesetzt.

Die Umsetzung von Indolen, die mit elektrophilen Reagenzien leicht Substitutionsprodukte liefern (s. 4.6.1), nach dieser Methode erscheint jedoch problematisch.

Reaktionen von 2-Phenylindol (**4**) mit Phosgen sind beschrieben¹¹⁾. Es entstanden je nach Reaktionsbedingungen entweder das 3-Carboxylchlorid oder ein symmetrisches 3,3'-Diindolylketon. Für diese Umsetzungen waren allerdings Reaktionszeiten von mehreren Stunden und leichte Erwärmung nötig.

Die schon unter 4.6.1.2 erwähnte unterschiedliche Reaktivität von 2-Methyl- und 2-Phenylindol läßt sich bei der Umsetzung mit Oxalylchlorid erneut zeigen. Während 2-Methylindol leicht in 3-Stellung substituiert wurde³¹⁾, konnte aus 2-(2-Aminophenyl)-indol das harnstoffanaloge Oxamid ohne weitere Reaktionen erhalten werden⁶⁰⁾.

Es erschien deshalb möglich, unter bestimmten Reaktionsbedingungen - insbesondere bei möglichst kurzer Reaktionszeit und niedriger Temperatur - ohne Nebenreaktionen die gewünschten Harnstoffe mit Phosgen darzustellen.

Bei der Umsetzung von 2-(3-Aminophenyl)-indol (**82**) mit einer etwa einmolaren Phosgenlösung in Toluol trat auch bei Kühlung des Ansatzes sofort eine heftige und vollständige Reaktion ein. Laut DC

entstand ein Gemisch aus mehreren Produkten. Bei der Aufarbeitung bildete sich nach kurzer Zeit ein schwarzes Öl, aus dem kein Produkt isoliert werden konnte.

In einem weiteren Versuch wurde 2-(3-Aminophenyl)-indol-5-carbonsäure (**87**) in gepufferter wässriger Lösung (pH 7) mit Phosgenlösung umgesetzt. In diesem Zweiphasensystem war die Reaktionsgeschwindigkeit weitaus kleiner. Während der zur vollständigen Umsetzung des Amins nötigen Zeit traten dabei offensichtlich auch Reaktionen im Indol ein. Das ^1H -NMR-Spektrum des Produktes zeigte kein Signal für das Proton an C-3.

4.7.2.2 Umamidierung von Harnstoff

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Harnstoffen besteht darin, daß Harnstoff mit primären oder sekundären Aminen erhitzt wird⁷⁴⁾.

Bei dieser Umamidierung waren beim Arbeiten in der Schmelze neben nicht umgesetztem Aminoindol **82** zwei Produkte nachweisbar, vermutlich mono- und disubstituierter Harnstoff.

Bei der Umsetzung von Harnstoff und **82** in Eisessig wurde ausschließlich das acetylierte Amin **95** isoliert.

Beim Kochen in wässriger Lösung trat keine Reaktion ein.

4.7.2.3 Umsetzung mit N,N'-Carbonylbisimidazol

Erfolgreich verlief schließlich die Harnstoffsynthese mit N,N'-Carbonylbisimidazol, das bei der Umsetzung mit Aminen von etwa gleicher Reaktionsfähigkeit wie Phosgen ist⁹⁸⁾. Nebenreaktionen im Indol wurden dabei nicht beobachtet (vergl. 4.6.2). Die weiteren Vorteile der Verwendung von N,N'-Carbonylbisimidazol statt Phosgen können als willkommener Nebeneffekt angesehen werden. Das kristalline, ungiftige Reagenz ist leichter zu handhaben und genau zu dosieren. Die Umsetzungen verlaufen im neutralen Milieu, als Nebenprodukt entsteht nur das weitgehend indifferente Imidazol, das einfach abgetrennt werden kann.

Die Aminoindole und N,N'-Carbonylbisimidazol wurden im Molverhältnis 2:1 in wasserfreiem Dimethylformamid bei Raumtemperatur umgesetzt (Formelschema 9, 10, Tab. 5). Die Methode erwies sich als geeignet für 2-(Aminophenyl)-indole, die entweder keinen weiteren Substituenten (**82**, **91**) oder Säurederivate wie Ester (**83** bis **86**) und Diethylamid (**90**) enthalten und auch für 5-Amino-2-phenylindol (**93**). Nur bei **93** war die Reaktion, wie in der Literatur angegeben⁹⁸⁾, nach wenigen Minuten beendet, während die anderen Amine mehrere Stunden zur vollständigen Umsetzung benötigten.

Strukturbeweise:

Das IR-Spektrum der als Beispiel für die dargestellten Harnstoffverbindungen beschriebenen Substanz **106** zeigt zwei intensive Carbonylbanden. Die bei höherer Wellenzahl (1685 cm^{-1}) auftretende Absorption kann der Estercarbonylgruppe zugeordnet werden; die Carbonylbande bei 1655 cm^{-1} liegt in einem für Harnstoffe typischen Bereich.

Im Massenspektrum von **106** (Abb. 18) findet man kein Molekül-Ion. Als charakteristische Fragmente entstehen durch Spaltung der zentralen Harnstoffgruppe an einer ihrer Amidbindungen das Aminoindol-Ion m/z 266 (= Basispeak) und das Isocyanat-Ion m/z 292 (91%). Durch Elimination von OCH_3 aus beiden Bruchstücken bilden sich die Ionen m/z 235 und 261 und daraus durch Abspaltung von CO die Ionen m/z 207 und 233. Das Aminophenylindol-Ion m/z 207 zerfällt wie für **85** beschrieben durch HCN-Eliminierung und anschließende Abspaltung des Cyclopentadienrestes zum Indol-Ion. Aus dem Fragment-Ion m/z 233 wird durch Elimination des Isocyanatrestes das 2-Phenylindol-Ion m/z 191 gebildet, das die bekannten Abbauprodukte ergibt.

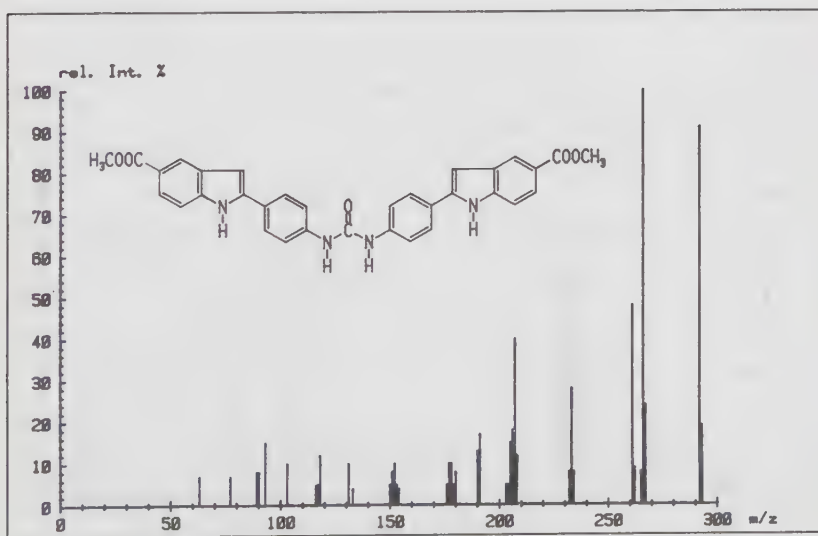


Abb. 18: Massenspektrum von **106** (310°C)

Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 19) zeigt die gelungene Umsetzung zum Harnstoff **106** durch das Auftreten eines Signals bei 8,98 ppm, das den Ureilen-NH-Protonen zugeordnet werden kann.

Die aromatischen Protonen sind im Vergleich zum Edukt **85** paramagnetisch verschoben. Die Harnstoffgruppe hat etwa den gleichen Einfluß auf die Lage der Resonanzfrequenzen wie der Acetamidrest (s. 4.7.1).

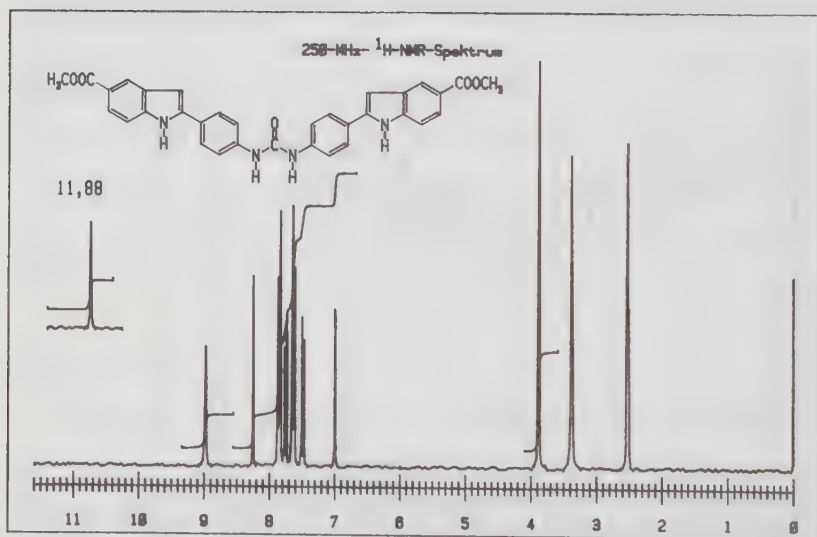


Abb. 19: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **106** ($\text{DMSO}-d_6$)

4.7.2.4 Darstellung von 2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenyl))-bis-(indol-5-carbonsäure)*

Bei der Umsetzung von 2-(3-Aminophenyl)-indol-5-carbonsäure (**87**) mit N,N'-Carbonylbisimidazol ist neben der Harnstoffbildung die Reaktion der Carbonsäure zum Imidazolid zu erwarten. Da ein solches Imidazolid leicht hydrolysiert werden kann, wurde die Umsetzung mit einer für beide Reaktionen ausreichenden Menge Reagenz (1,5 mmol/mmol **87**) versucht.

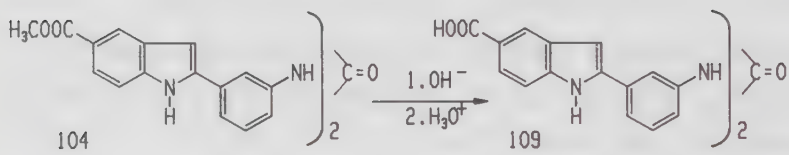
Das entstandene Produkt bestand aber auch nach der Behandlung mit Wasser laut DC aus mehreren Substanzen. Als Ursache für dieses Ergebnis sind verschiedene Nebenreaktionen denkbar. Bei der Umsetzung von primären Aminen und N,N'-Carbonylbisimidazol im Molverhältnis 1:1 entstehen Imidazol-N-carbonsäureamide, die in Lösung schon bei Raumtemperatur in Isocyanate und Imidazol dissoziieren⁹⁸⁾. Diese Reaktion dürfte hier aber eher von untergeordneter Bedeutung sein, da nach den bisherigen Erfahrungen die Imidazolidbildung viel rascher verläuft als die Umsetzung des Amins (s. 4.6.2 und 4.7.2.3).

Wahrscheinlicher ist aus diesem Grund die Reaktion des Imidazolids mit noch nicht umgesetztem Amin zu Amiden, wodurch dimere und polymere Verbindungen entstehen könnten. Die sehr schlechte Löslichkeit des Produktgemisches in allen verwendeten Lösungsmitteln spricht ebenfalls eher für die zweite Reaktionsmöglichkeit. Diese Eigenschaft verhinderte die Isolierung von einzelnen Substanzen aus dem Gemisch.

* Nomenklatur nach Chemical Abstracts, Substance Index, **97** (1982)

Der Harnstoff **109** wurde schließlich durch Verseifung des entsprechenden Esters **104** erhalten (Formelschema 11).

Formelschema 11



Die Umsetzung mit Lithiumiodid, mit der etwa Ester selektiv neben Acetamiden verseift werden können²⁶⁾, brachte hier kein brauchbares Ergebnis. Noch nach 48stündigem Erhitzen war im DC Edukt nachweisbar, der Harnstoff war nach dieser Zeit bereits zum größten Teil gespalten.

Bei der alkalischen Hydrolyse entstand dagegen das gewünschte Produkt **109**. Zur vollständigen Verseifung des Esters war mehrstündiges Erhitzen in 5 N methanolischer Natronlauge nötig. Die Harnstoffgruppe wurde unter diesen Bedingungen erstaunlicherweise nicht angegriffen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des WHO-Programms für die Forschung auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten durchgeführt. Sie beschäftigt sich mit der Darstellung von 2-Phenylindolderivaten als potentielle Wirkstoffe gegen die Filarieninfektion Onchocercose, wobei Suramin als Leitsubstanz diente.

Durch Fischer-Synthese in Polyphosphorsäure / Toluol wurden Indole synthetisiert, die - als Vorstufe der benötigten Carboxylgruppe - an verschiedenen Positionen im Benzolring des Indols oder im Phenylrest mit Brom substituiert waren. Diese Verbindungen wurden zunächst in die Nitrile überführt. Daraus ließen sich Indolcarbonsäuren nur über die Zwischenstufen der Carboximidsäuremethylesterhydrochloride und Carbonsäureester darstellen, während Indolylbenzoesäuren direkt aus den Nitrilen durch alkalische Verseifung zugänglich waren.

Aus in m-Stellung des Phenylhydrazinrings substituierten Hydrazonen entstanden bei der Indolsynthese 4- und 6-substituierte Produkte zu etwa gleichen Teilen. Die vollständige Trennung der Bromisomeren war nur mit sehr geringen Ausbeuten möglich. Im Verlauf der beschriebenen Austauschreaktionen, insbesondere aufgrund unterschiedlicher Reaktivität bei der Pinner-Synthese, kam es jedoch zu einer stufenweisen Anreicherung des gewünschten, in 6-Stellung substituierten Produkts. Die entsprechende Carbonsäure konnte auf diese Weise ohne vorhergehende Isomerentrennung rein erhalten werden.

Die Umsetzung zu Säurechloriden ohne Nebenreaktionen gelang nur mit Phosphorpentachlorid und nur dann, wenn der Pyrrolring des Indols durch elektronegative Substituenten am Phenyl-

rest ausreichend gegenüber S_E -Reaktionen desaktiviert war. Bei der im Phenylrest unsubstituierten Indolcarbonsäure bildeten sich mehrere Nebenprodukte, von denen die 3-Chlorverbindung und ein durch Acylierung an C-3 entstandenes 3,3'-Diketon charakterisiert werden konnten. Als besser geeignet erwies sich hier die Umsetzung zum Imidazolid als ähnlich reaktivem Säurederivat. Säurechloride und Imidazolide ließen sich glatt in die entsprechenden Diethylamide überführen. Alle Versuche, Naphthylamintrisulfonsäure zu acylieren, verliefen dagegen mit beiden Verbindungsklassen erfolglos.

Als Ausgangssubstanzen zur Darstellung der suraminanalogen symmetrischen Harnstoffe dienten die entsprechenden Nitroderivate. Indole mit einer Nitrogruppe im Phenylrest konnten direkt durch Cyclisierung von Nitroacetophenon-phenylhydrazonen erhalten werden, wobei 3'-Nitroderivate weitaus besser zugänglich waren als die 4'-Nitroverbindungen, bei denen deshalb zum Teil Variationen des Verfahrens und andere Synthesewege erprobt wurden.

Im Benzolring des Indols nitrierte Derivate ließen sich nicht aus Acetophenon-nitrophenylhydrazonen darstellen. Bei entsprechenden Versuchen trat entweder keine Reaktion oder Hydrolyse des Edukts ein. Die nachträgliche Einführung einer Nitrogruppe war dagegen möglich. Es entstand das 5-Nitroderivat.

Zur Darstellung der Amine wurde katalytisch hydriert. Die Harnstoffe wurden durch Umsetzung mit N,N'-Carbonylbisimidazol erhalten.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: BÜCHI 510 der Firma Büchi (Flavil/Schweiz)

Klarschmelzpunkt, unkorrigiert

Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297

als KBr-Preßlinge

Massenspektren: CH-7A Varian MAT (70 eV)

CH-5D Varian MAT (80 eV)

250 MHz-¹H-NMR-Spektren: Bruker WM 250

Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ_{TMS} -Skala angegeben.

Die Multiplizität der Signale wird wie folgt angegeben:

s = Singulett, s(b) = breites Singulett,

d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett,

t = Triplett, dt = Dublett vom Triplett,

td = Triplett vom Dublett, m = Multiplett.

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigfolien: Polygram^R SIL G/UV₂₅₄ 40x80 mm

(Macherey + Nagel, Düren)

Detektion: Universal UV-Lampe, 254 und 366 nm (CAMAG)

Fließmittel: I: Toluol

II: Toluol/Essigester 1:1

III: Toluol/Essigester/Eisessig 1:1:0,05

IV: Essigester/Toluol 3:1

Die Laufhöhen der Substanzen werden angegeben als $h_{\text{Rf}} = 100 \times R_{\text{f}}$

Äquivalentmassenbestimmung:

Metrohm Titriprozessor 636 in Verbindung mit Dosimat E 635
und Plotter

Methode 1: Titration in Dimethylformamid mit 0,1 N KOH

Methode 2: Titration in Eisessig mit 0,05 N HClO₄

Polyposphorsäure (PPA): bezogen von ALDRICH, Beerse (Belgien)

Art.Nr.: 20821-3

6.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

A 1: Darstellung von Hydrazonen

100 mmol Acetophenon werden in 200 ml Ethanol gelöst, die Lösung wird auf etwa 50°C erhitzt und unter Rühren zu einer auf die gleiche Temperatur erwärmten Lösung von 100 mmol Phenylhydrazin-HCl in einer Mischung von 100 ml Eisessig, 150 ml H₂O und 250 ml Ethanol gegeben.

Falls nach dem Abkühlen auf RT nicht innerhalb weniger Minuten die Niederschlagsbildung beginnt, wird H₂O bis zur beginnenden Trübung zugesetzt (ca. 50 - 100 ml).

Nach 24 Stunden wird das Hydrazon abfiltriert, mit H₂O gewaschen und, falls erforderlich, aus Ethanol umkristallisiert.

A 2: Indolsynthese nach Fischer in PPA / Toluol

Ein Teil Hydrazon wird in siedendem Toluol gelöst. 5 Teile PPA werden bis zur Verflüssigung erwärmt (ca. 80°C). Dann wird die heiße Hydrazonlösung zugegeben und der Ansatz auf 110 bis 120°C erhitzt. Dabei werden beide Phasen durch kräftiges Rühren innig vermischt; die Rührgeschwindigkeit hat einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe der Ausbeute.

Nachdem nach DC in der organischen Phase kein Edukt mehr nachweisbar ist (nach 10 bis 45 Minuten), wird das Toluol abgegossen und eingeeengt.

Der aus der organischen Phase isolierte Anteil an Indol beträgt bis zu 15%. Die noch heiße PPA-Phase, ein schwarzer Teer, wird unter Rühren mit der zehnfachen Menge H₂O verdünnt. Das dabei ausfallende Rohindol wird abfiltriert und mit H₂O gewaschen.

Das Rohprodukt wird wie im einzelnen beschrieben aufgearbeitet.

A 3: Austausch von Br gegen CN (Rosenmund-von Braun-Synthese)

1 mmol der Bromverbindung und 1,25 mmol CuCN werden in DMF 5 bis 8 Stunden unter Rückfluß auf 170°C erhitzt. Dann wird die noch heiße Lösung auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit H₂O gewaschen.

Der Niederschlag wird solange mit 20%iger Ammoniaklösung gewaschen, bis das zunächst durch den entstehenden Kupfertetraminkomplex blau gefärbte Filtrat farblos geworden ist.

Zur Weiterverarbeitung des Nitrils zur Carbonsäure kann dieses Rohprodukt verwendet werden.

Die Darstellung eines analysenreinen Produktes erfordert wie im einzelnen beschrieben zumeist aufwendige Methoden wie Flüssig-Flüssig-Extraktion und Säulenchromatographie.

A 4: Alkalische Verseifung von Nitrilen zur Carbonsäure

Das Cyanoindol wird in einer Lösung von Kaliumhydroxid (100% Überschuß) in Ethylenglykolmonoethylether suspendiert. Der Ansatz wird im Ölbad unter Rückfluß auf 140°C erhitzt.

Nach Beendigung der Ammoniakentwicklung wird die jetzt klare Lösung mit der gleichen Menge H₂O versetzt und nach dem Abkühlen filtriert. (Der Rückstand besteht neben wenig Edukt hauptsächlich aus Säureamid und Verunreinigungen aus dem als Rohprodukt eingesetzten Cyanoindol.)

Das Filtrat wird mit Schwefelsäure angesäuert und das Produkt wie beschrieben isoliert und gereinigt.

A 5: Umsetzung von Nitrilen zu Carboximidsäureester-HCl

(Pinner-Synthese)

Das Cyanoindol wird in wasserfreiem Chloroform suspendiert. Nach Zugabe der 20fachen molaren Menge Methanol wird bei 0°C HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet.

Der Ansatz wird dann bei RT gerührt, bis nach DC kein Edukt mehr nachweisbar ist (20 Stunden bis 14 Tage).

Durch Zugabe der gleichen Menge Aceton zum Reaktionsansatz wird das Produkt vollständig ausgefällt. Es wird abfiltriert und mit Ether gewaschen.

A 6: Hydrolyse von Carboximidsäureester-HCl zu Carbonsäureestern

Das entsprechende Carboximidsäureester-HCl wird in Methanol / H_2O (1:1) gelöst bzw. suspendiert. Der Ansatz wird 1 bis 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird der Ester durch Wasserzugabe vollständig ausgefällt und abfiltriert.

A 7: Alkalische Verseifung von Estern zu Carbonsäuren

Der Indolcarbonsäuremethylester wird in Methanol / H_2O (1:1) suspendiert und mit der 4-5fachen molaren Menge Natriumhydroxid, in wenig H_2O gelöst, versetzt. Bei größeren Ansätzen erfolgt die Zugabe portionsweise im Verlauf der Reaktion.

Der Ansatz wird zum Sieden erhitzt, bis im DC kein Edukt mehr nachweisbar ist (etwa 3 bis 5 Stunden).

Nach Zugabe der gleichen Menge H_2O wird filtriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert (pH 2). Die so gefällte Säure wird abfiltriert und wie angegeben aufgearbeitet.

A 8: Umsetzung von Estern zu Carbonsäuren mit Lithiumiodid

Der Ester und ein Überschuß wasserfreies Lithiumiodid werden in DMF gelöst. Der Ansatz wird etwa 15 bis 24 Stunden auf 170°C erhitzt (DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufs).

Durch Zugabe von 1 N HCl wird die Säure gefällt; das abfiltrierte Rohprodukt wird aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

A 9: Darstellung von Natriumsalzen

Die Säure wird in Methanol/H₂O (1:1) suspendiert. Unter Rühren wird eine equimolare Menge 1 N NaOH zugetropft.

Nach etwa einstündigem Rühren bei RT wird die nunmehr klare Lösung zur Trockne eingedampft. (Falls notwendig, wird vorher von wenig Rückstand abfiltriert.)

Das Produkt wird gegebenenfalls aus wenig H₂O umkristallisiert.

A 10: Nitrierung von 2-Phenylindolen

Zu einer auf - 5°C abgekühlten Suspension des Indols in konzentrierter Schwefelsäure wird die Lösung einer equimolaren Menge Kaliumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure so langsam zugetropft, daß die Temperatur des Ansatzes 0°C nicht übersteigt.

Anschließend wird 15 Minuten bei RT gerührt und der Ansatz in Eiswasser gegossen. Das Produkt wird abfiltriert und wie jeweils beschrieben gereinigt.

A 11: Reduktion von Nitroverbindungen

Die Nitroverbindung wird in Methanol suspendiert und mit Palladium/Kohle (10% Pd) als Katalysator bei Normaldruck und RT in der von E. Schott⁹⁴⁾ beschriebenen Apparatur hydriert.

Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird wie beschrieben aufgearbeitet.

A 12: Acetylierung von Aminen

Das Amin wird mit einem Überschuß Acetanhydrid 15 Minuten bei RT gerührt, anschließend wird das überschüssige Reagenz durch Wasserzugabe hydrolisiert. Das Produkt wird abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

A 13: Umsetzung von Carbonsäuren mit PCl_5 zu Säurechloriden

1 mmol Indolcarbonsäure wird zusammen mit 1,1 mmol PCl_5 in trockenem Ether suspendiert. Der Ansatz wird 5 Stunden bei RT gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und mehrfach mit Ether gewaschen.

A 14: Darstellung von Diethylaminen

Das entsprechende Säurechlorid wird einige Minuten mit einem Überschuß Diethylamin bei RT gerührt.

Das Produkt wird durch H_2O -Zugabe vollständig ausgefällt, abfiltriert und mit H_2O gewaschen.

Eventuell wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

A 15: Darstellung von Harnstoffen mit N,N'-Carbonylbisimidazol

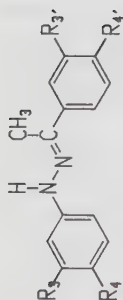
Das Aminoindol und N,N'-Carbonylbisimidazol werden im Molverhältnis 2:1 in wasserfreiem DMF gelöst und bei RT gerührt, bis im DC kein Edukt mehr nachweisbar ist (Reaktionszeit: 15 Minuten bis 20 Stunden). Durch Zugabe der gleichen Menge H_2O zur Reaktionslösung wird das Produkt ausgefällt und nach dem Absaugen gegebenenfalls wie angegeben gereinigt.

6.3 Einzelvorschriften und Analytik

Eine Übersicht über die synthetisierten Hydrazone und ihre wichtigsten analytischen Daten gibt Tabelle 6.

Die durch Fischer Indolsynthese dargestellten Verbindungen werden in der Reihenfolge der Tab. 1 (S. 19) aufgeführt. Die daraus dargestellten Folgeprodukte werden als Synthesereihe im Anschluß an das jeweilige Edukt beschrieben.

Tabelle 6: **Acetophenonphenylhydrazone**
hergestellt nach **A 1**



Nr	Substituenten				Ausb. (%) ^{a)}	Schmp (°C)	CHN (%) / ber. / gef.		DC hRf	Summenformel	MG
R-3	R-4	R-3'	R-4'								
1a	H	H	H		89,4	106 ¹⁾	C: 79,97 H: 6,71 N: 13,32 instabil*	63 ^I		C ₁₄ H ₁₄ N ₂	210,28
1b	H	H	NO ₂		88,6	133 ²⁾	C: 65,87 H: 5,13 N: 16,46 C: 65,69 H: 4,96 N: 16,54	76 ^{II}		C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	255,28
1c	H	H	H	NO ₂	90,9	138 ³⁾	C: 65,87 H: 5,13 N: 16,46 C: 65,76 H: 4,95 N: 16,24	69 ^{II}		C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	255,28
1d	H	H	H	NHAc	71,1 ^{b)}	203 ⁴⁾	C: 71,89 H: 6,41 N: 15,72 C: 71,71 H: 6,28 N: 15,31	39 ^{II}		C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O	267,33
1e	H	Br	H	H	82,3	117	C: 58,15 H: 4,53 N: 9,69 instabil*	79 ^{II}		C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂	289,18
1f	H	Br	NO ₂	H	88,0	163 ⁵⁾	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,22 H: 3,42 N: 12,56	72 ^{II}		C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1g	H	Cl	NO ₂	H	90,7	169	C: 58,04 H: 4,18 N: 14,50 C: 58,04 H: 4,00 N: 14,54	72 ^{II}		C ₁₄ N ₁₂ ClN ₃ O ₂	289,72
1h	Br	H	NO ₂	H	92,8	129	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,38 H: 3,38 N: 12,42	69 ^{II}		C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1i	Br	H	Br	H	59,8 ^{c)}	110 ⁶⁾	C: 45,68 H: 3,29 N: 7,61 instabil*	68 ^I		C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ N ₂	368,08

Tabelle 6: Fortsetzung

Nr	Substituenten				Schmp (°C)	CHN (%) / ber. gef.	DC ^{FM} hRf	Summenformel	MG
	R-3	R-4	R-3'	R-4'					
1j	H	Br	H	NHAc	200	C: 55,51 H: 4,66 N: 12,14 C: 56,07 H: 4,60 N: 11,78	³⁰ II	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃ O	346,23
1k	H	Br	H	NO ₂	207	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,23 H: 3,42 N: 12,40	⁶⁹ II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1l	H	Cl	H	NO ₂	210	C: 58,04 H: 4,18 N: 14,50 C: 58,01 H: 3,96 N: 14,50	⁶⁹ II	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	289,72
1m	Br	H	H	NO ₂	185	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,19 H: 3,41 N: 12,56	⁷⁰ II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1n	Br	H	H	Br	120 ⁷⁾	C: 45,68 H: 3,29 N: 7,61 instabil*	⁷⁵ II	C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ N ₂	368,08
1o	H	H	Br	H	101 ⁸⁾	C: 58,15 H: 4,53 N: 9,69 instabil*	⁷⁷ I	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂	289,18
1p	H	H	H	Br	123 ⁹⁾	C: 58,15 H: 4,53 N: 9,69 instabil*	⁸⁰ I	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₃	289,18
1q	H	H	CN	H	156	C: 76,57 H: 5,57 N: 17,86 C: 76,46 H: 5,29 N: 17,55	⁵⁰ I	C ₁₅ H ₁₃ N	235,29
1r	H	CN	NO ₂	H	207	C: 64,28 H: 4,32 N: 19,99 C: 64,01 H: 3,97 N: 19,76	⁶⁴ II	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	280,29
1s	H	NO ₂	Br	H	176	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,29 H: 3,39 N: 12,58	⁶¹ II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18

Tabelle 6: Fortsetzung

Nr	Substituenten			Ausb. (%) ^{a)}	Schmp (°C)	CHN (%) / ber. gef.	DC ^{FM} hRf	Summenformel	MG
	R-3	R-4	R-3' R-4'						
1t	H	NO ₂	CN	89,2 ^{b)}	217	C: 64,28 H: 4,32 N: 19,99 C: 63,90 H: 4,00 N: 19,86	65 II	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	280,29
1u	H	NO ₂	H	83,8 ^{b)}	250 ¹⁰⁾	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,22 H: 3,39 N: 12,62	60 II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1v	NO ₂	H	Br	86,8	157	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,37 H: 3,44 N: 12,50	70 II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1w	NO ₂	H	CN	78,5 ^{b)}	205	C: 64,28 H: 4,32 N: 19,99 C: 64,25 H: 4,11 N: 19,48	60 II	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	280,29
1x	NO ₂	H	Br	92,8	204	C: 50,32 H: 3,62 N: 12,57 C: 50,22 H: 3,47 N: 12,51	67 II	C ₁₄ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	334,18
1y	R-2 NO ₂	R-4 NO ₂	R-3' R-4' H H	96,6 ^{e)}	248 ¹¹⁾	C: 56,00 H: 4,03 N: 18,66 C: 56,00 H: 3,77 N: 18,69	71 II	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄	300,28

a) sofern keine Angabe nicht umkristallisiertes Produkt b) umkristallisiert aus Ethanol

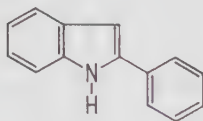
c) abweichend von **A 1** 30 min zum Sieden erhitzt d) aus **1f** nach **A 3** dargestellt

e) abweichend von **A 1** statt AcOH HCl conc zugesetzt

Lit.-Schmp.: 1) 105°C^{71a)} 2) 128°C⁸¹⁾ 3) 132°C³⁵⁾ 4) 196–200°C¹⁴⁾ 5) 157°C⁸¹⁾ 6) 95–97°C¹⁸⁾
7) 117–120°C¹⁸⁾ 8) 100–101°C⁵⁴⁾ 9) 124°C⁵¹⁾ 10) 242–243°C²²⁾ 11) 250°C^{71a)}

* Substanz zersetzt sich so schnell, daß keine reproduzierbaren CHN-Werte bei der Elementaranalyse erhalten wurden

2-Phenylindol (4)



6,2 g (29,5 mmol) **1a** wurden nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 10 min). Das ausschließlich aus der PPA-Phase isolierte Produkt (5,3 g = 94,6%) wurde aus 40 ml Ethanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 4,6 g = 80,7% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 188°C (Lit.⁵²): 188–189°C)

DC (FM II): $R_f = 74$

$C_{14}H_{11}N$ (193,25) Ber.(%): C: 87,02 H: 5,74 N: 7,25

Gef.(%): C: 86,91 H: 5,51 N: 7,25

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ /ppm:

6,95 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H, H-3)

7,04 (td, $J = 7,9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, H-5)

7,14 (td, $J = 7,9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, H-6)

7,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H, H-4')

7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, H-7)

7,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, H-4)

7,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H, H-2', H-6')

11,59 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

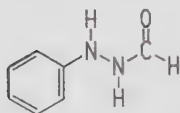
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3340	3045	1600	1550	1490	1480	1455	
1445	1400	1350	1340	1300	1240	1230	
1190	1115	1075	1050	1030	1010	930	
905	795	760	740	690			

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

194(16)	193(100)	192(8)	165(23)	90(12)	89(10)	52(8)	
---------	----------	--------	---------	--------	--------	-------	--

N-Formyl-N'-phenylhydrazin (29)



Beim Nacharbeiten einer Literaturvorschrift⁸⁹⁾ zur Darstellung von 2-Phenylindol (**4**) wurde lediglich **29** isoliert.

2,1 g (10 mmol) **1a** wurden in 30 ml Ameisensäure/Ethanol 1:1 3,5 h auf 100°C erhitzt.

Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 10 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,4 g = 29,4% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 142°C (Lit.²⁴⁾: 145-148°C)

DC (FM II): hRf = 15

C₇H₈N₂O (136,16) Ber.(%): C: 61,75 H: 5,92 N: 20,58

Gef.(%): C: 61,87 H: 5,89 N: 20,40

IR-Spektrum (cm⁻¹):

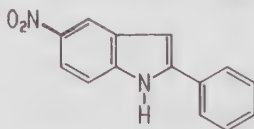
3290	3190	3060	2900	1680	1655	1605	
1595	1550	1495	1430	1380	1305	1220	
1175	1160	1080	1035	880	865	745	

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

137(12)	136(100)	108(13)	107(80)	92(11)	91(10)	77(26)	
65(11)	51(10)						

Als Vergleichssubstanz wurde **29** direkt aus Phenylhydrazinhydrochlorid nach Literaturvorschrift²⁴⁾ dargestellt. Beide Produkte waren laut IR und DC identisch.

5-Nitro-2-phenylindol (61)



1,93 g (10 mmol) **4** wurden nach **A 10** nitriert. Das Rohprodukt (2,25 g = 94,4%) wurde aus 75 ml Ethanol/H₂O (2:1) (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 1,9 g = 79,7% d. Th. (gelbe Nadeln)

Schmp.: 194°C (Lit.⁶⁹⁾: 201-203°C)

DC (FM II): hRf = 63

C₁₄H₁₀N₂O₂ (238,25) Ber.(%): C: 70,58 H: 4,23 N: 11,76

Gef.(%): C: 70,21 H: 3,90 N: 11,91

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H, H-3)
 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H, H-4')
 7,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H, H-3', H-5')
 7,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H, H-7)
 7,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H, H-2', H-6')
 8,05 (dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-6)
 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-4)
 12,32 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

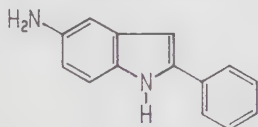
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3340	1610	1585	1545	1510	1490	1465
1450	1410	1320	1290	1270	1225	1185
1125	1070	1030	930	900	885	840
810	795	780	765	745	685	

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %):

239(16)	238(100)	208(12)	192(68)	191(41)	190(23)	180(26)
165(35)	164(14)	163(13)	139(10)	77(12)	63(12)	

5-Amino-2-phenylindol (93)



3,57 g (15 mmol) **61** wurden nach **A 11** weiterverarbeitet (Reaktionszeit: 6 h/
 H_2 -Verbrauch: 1,5 l/ theor.: 1,01 l).

Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde aus 75 ml Ethanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 1,9 g = 60,8% d. Th. (weiße Nadeln)

Schmp.: 235°C (Lit.⁶⁹): $234-235^\circ\text{C}$)

DC (FM II): $R_f = 45$

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208,27) Ber.(%): C: 80,74 H: 5,81 N: 13,45

Gef.(%): C: 81,10 H: 5,68 N: 13,26

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

4,52 (s, 2 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)
 6,54 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-6)
 6,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-3)
 6,70 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, H-4)
 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H-7)

7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4')
 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-3', H-5')
 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H-2', H-6')
 11,07 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

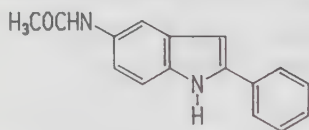
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3445	3420	1620	1600	1585	1575	1540	
1470	1460	1405	1360	1330	1280	1235	
1220	1155	1070	900	865	855	800	
790	755	735	690				

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %):

209(17)	208(100)	207(19)	180(19)	167(11)	149(28)	104(20)	
83(17)	77(10)	71(13)	58(16)				

5-Acetamido-2-phenylindol (100)



0,25 g (1,2 mmol) **93** wurden nach **A 12** acetyliert. Der Rückstand wurde aus 30 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,25 g = 83,2% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 218°C (Lit.⁶⁹): 213–215°C)

DC (FM II): hRf = 25

C₁₆H₁₄N₂O (250,30) Ber.(%): C: 76,78 H: 5,64 N: 11,19
 Gef.(%): C: 76,78 H: 5,43 N: 11,21

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,06 (s, 3 H, CH₃)
 6,89 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3)
 7,22 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,9 Hz, 1 H, H-6)
 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4')
 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-7)
 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-3', H-5')
 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H-2', H-6')
 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H, H-4)
 9,78 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)
 11,47 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

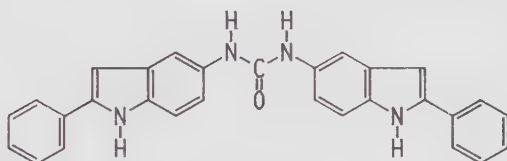
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3450	3260	3080	1650	1590	1580	1540
1490	1470	1440	1375	1355	1295	1275
1210	1015	960	905	885	810	800
765	740	690	650			

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

251(12)	250(66)	209(20)	208(100)	207(28)	180(35)	152(13)
104(7)	77(9)	43(36)				

5,5'-Carbonylbis-(imino-2-phenylindol) (108)



0,40 g (1,9 mmol) **93** wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach **A 15** umgesetzt (Reaktionszeit: 15 min).

Ausb.: 0,35 g = 83,3% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

DC (FM II): $hR_f = 29$

$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (442,53) Ber.(%): C: 78,71 H: 5,01 N: 12,66

Gef.(%): C: 78,07 H: 4,92 N: 12,53

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm :

6,89 (d, $J = 1,3$ Hz, 2 H, H-3)

7,14 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 2 H, H-6)

7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, H-4')

7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H, H-7)

7,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 4 H, H-3', H-5')

7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 2 H, H-4)

7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 4 H, H-2', H-6')

8,40 (s, 2 H, NH, Harnstoff) mit D_2O Niederschlagsbildung

11,44 (s, 2 H, NH, Indol)

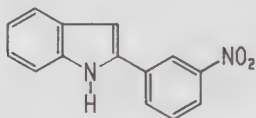
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3425	3380	3300	1640	1625	1600	1550
1490	1460	1445	1400	1350	1315	1275
1245	1220	1070	1030	900	870	815
790	755	735	690			

Massenspektrum (300°C): m/z (rel. Int. %):

442(5)	234(100)	209(57)	208(100)	207(54)	206(73)	205(71)
180(53)	152(24)	127(15)	117(25)	104(61)	103(31)	90(14)
77(38)	52(21)					

2-(3-Nitrophenyl)-indol (5)



44,67 g (175 mmol) **1b**, in 200 ml Toluol gelöst, wurden nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 15 min). 1,2 g Indol fielen beim Einengen der Toluolphase auf 15 ml als orange

Kristalle an (a). Das aus der PPA-Phase isolierte Rohprodukt (35,5 g = 85,1%) wurde aus 350 ml Toluol umkristallisiert (b).

Ausb. (a + b): 25,0 g = 60% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: 179°C (Lit: 172 - 173°C¹⁵⁾ / 174 - 176°C¹⁷⁾)

DC (FM II): R_f = 78

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (238,25) Ber.(%): C: 70,58 H: 4,23 N: 11,76

Gef.(%): C: 70,94 H: 3,93 N: 11,83

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-5)

7,22 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, H-3)

7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-6)

7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7)

7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4)

7,83 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,24 (dd, J = 8 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, H-6')

8,42 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,81 (s, 1 H, H-2')

11,88 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

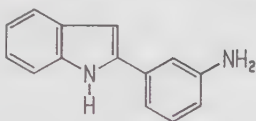
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3370	1590	1580	1540	1520	1480	1455	
1350	1300	1230	1195	1155	1065	890	
870	805	795	745	735	720	665	

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

239(9)	238(100)	192(66)	191(21)	190(62)	165(21)	163(11)	
95(5)	69(4)						

2-(3-Aminophenyl)-indol (82)



10,0 g (42 mmol) **5** wurden in 400 ml Methanol suspendiert und nach **A 11** hydriert.

(Reaktionszeit: 2 h / Wasserstoffverbrauch: 3.0 l / theor.: 2,82 l)

Das Filtrat wurde auf 100 ml eingeeengt und mit 100 ml H_2O versetzt. Das abfiltrierte Rohprodukt (8,1 g = 92,6%) wurde aus 400 ml Ethanol/ H_2O 1:1 (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 7,24 g = 82,2% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 169°C (Lit.⁷⁵): 166°C)

DC (FM II): $\text{hRf} = 46$

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208,27) Ber.(%): C: 80,74 H: 5,81 N: 13,45

Gef.(%): C: 80,74 H: 5,56 N: 13,48

Äquivalentmasse (ber./gef.): 208,3 / 206,9 (Methode 2)

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

- 5,31 (s, 2 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)
- 6,59 (dt, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-4')
- 6,72 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3)
- 7,00 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 0,9 \text{ Hz}$, 1 H, H-5)
- 7,05 (dd, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')
- 7,07 (s, 1 H, H-2')
- 7,10 (td, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
- 7,15 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5')
- 7,41 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)
- 7,54 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1 H, H-4)

11,44 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

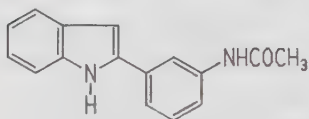
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3400	3330	3250	3050	1620	1605	1590	
1485	1460	1445	1345	1310	1295	1230	
1180	865	805	780	750	690		

Massenspektrum (205°C): m/z (rel. Int. %):

209(16)	208(100)	207(15)	206(7)	190(3)	180(15)	152(4)	
117(4)	104(13)	103(6)	90(11)	89(10)	77(5)		

2-(3-Acetamidophenyl)-indol (95)



Die Darstellung erfolgte aus 5,0 g (24 mmol) **82** und 25 ml Acetanhydrid nach **A 12**. Das Rohprodukt (5,5 g = 91,4%) wurde aus 300 ml Ethanol/ H_2O 1:1 (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 4,1 g = 68,1% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 243°C

DC (FM II): $\text{hRf} = 26$

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (250,30) Ber.(%): C: 76,78 H: 5,64 N: 11,19

Gef.(%): C: 76,54 H: 5,46 N: 11,09

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

2,10 (s, 3 H, CH_3)

6,80 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H, H-3)

7,03 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, H-5)

7,13 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 1$ Hz, 1 H, H-6)

7,41 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5')

7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-7)

7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-4')

7,56 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-6')

7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H, H-4)

8,12 (s, 1 H, H-2')

10,09 (s, 1 H, NH, Amid, mit D_2O austauschbar)

11,56 (s, 1 H, NH, Indol, mit D_2O austauschbar)

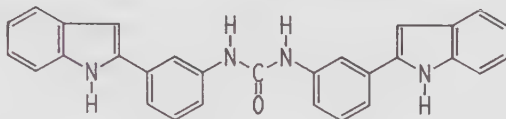
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3410	3295	1665	1610	1565	1535	1480	
1450	1430	1365	1350	1300	1255	1185	
885	785	750	680	610			

Massenspektrum (310°C): m/z (rel. Int. %):

| 251(15) | 250(92) | 209(18) | 208(100) | 207(15) | 191(5) | 181(6) |
| 180(25) | 152(9) | 117(11) | 90(10) | 89(10) | 63(10) | 43(69) |

2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))-bisindol (102)



5,2 g (25 mmol) **82** und 2,03 g (12,5 mmol) N,N'-Carbonylbisimidazol wurden in 40 ml Dimethylformamid nach **A 15** umgesetzt (Reaktionszeit: 5 h).

Ausb.: 3,8 g = 68,7% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 302°C

DC (FM II): hRf = 64

C₂₉H₂₂N₄O (442,53) Ber.(%): C: 78,71 H: 5,01 N: 12,66

Gef.(%): C: 78,39 H: 4,74 N: 12,38

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

6,86 (s, 2 H, H-3)

7,03 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-5)

7,13 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-6)

7,41-7,56 (m, 8 H, H-5', H-7, H-6', H-4')

7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H-4)

8,04 (s, 2 H, H-2')

8,90 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D₂O austauschbar)

11,57 (s, 2 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

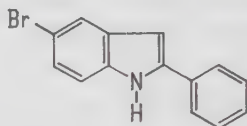
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3440	3280	3050	1625	1610	1565	1535
1480	1450	1345	1305	1235	885	785
750	735	700	675			

Massenspektrum (250°C): m/z (rel. Int. %):

443(1)	442(3)	236(14)	235(80)	210(14)	209(100)	208(14)
207(15)	206(14)	192(5)	191(5)	181(16)	152(14)	118(8)
104(8)	90(7)	77(6)				

5-Brom-2-phenylindol (6)



21,0 g (72,6 mmol) **1e**, in 80 ml Toluol gelöst, wurden nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 30 min). Die organische Phase enthielt kein Produkt. Das aus der PPA-Phase iso-

lierte Rohprodukt (16,8 g = 85,0%) wurde aus 140 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 15,4 g = 77,9% d. Th. (weiße Kristalle)

Schm.: 195°C

DC (FM II): $R_f = 74$

$C_{14}H_{10}BrN$ (272,15) Ber.(%): C: 61,79 H: 3,70 N: 5,15

Gef.(%): C: 61,47 H: 3,47 N: 5,11

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

6,92 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H, H-3)

7,23 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H, H-6)

7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H, H-4')

7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-7)

7,50 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H, H-3', H 5')

7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H, H-4)

7,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H, H-2', H-6')

11,77 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

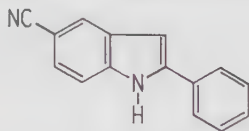
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3420	1610	1595	1570	1530	1480	1440	
1390	1340	1310	1280	1235	1220	1180	
1125	1070	1050	910	905	875	800	
760	735	685	675	665			

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

274(20)	273(98)	272(22)	271(100)	192(42)	191(42)	190(30)	
165(61)	164(23)	139(11)	96(20)	83(12)	63(22)	39(15)	

5-Cyano-2-phenylindol (30)



15,0 g (55,1 mmol) **6** wurden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach **A 3** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde in 400 ml 10%iger Ammoniaklösung suspendiert und mit 1 l Ether 2 h in einer im Arbeitskreis entwickelten Apparatur⁴³⁾⁹⁴⁾ kontinuierlich extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt.

Ausb.: 10,9 g = 90,5% d. Th. (hellgraue amorphe Substanz)

Schmp.: 199°C

DC (FM II): hRf = 66

C₁₅H₁₀N₂ (218,26) Ber.(%): C: 82,55 H: 4,62 N: 12,84

Gef.(%): C: 82,55 H: 4,18 N: 12,77

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-3)

7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,46 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

7,50 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,90 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

8,07 (d, J = 0,6 Hz, 1 H, H-4)

12,16 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

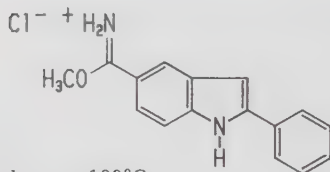
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3310	2210	1610	1600	1580	1490	1465	
1450	1410	1350	1330	1295	1230	1120	
1025	930	880	800	780	755	730	
680	615						

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

219(17)	218(100)	190(24)	164(6)	115(8)	92(38)	91(53)	
87(10)	69(13)	51(13)	39(19)				

2-Phenylindol-5-carboximid säuremethylester-hydrochlorid (37)



Die Darstellung erfolgte aus 4,36 g (20 mmol) **30** in 40 ml Chloroform nach **A 5** (Reaktionszeit: 3 Tage).

Ausb.: 4,2 g = 73,2% d. Th.

(hellgelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 166°C

DC (FM II): hRf = 0

C₁₆H₁₅ClN₂O (286,74) Ber.(%): C: 67,02 H: 5,27 N: 9,77

Gef.(%): C: 66,69 H: 5,05 N: 9,73

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

4,35 (s, 3 H, CH₃)

7,19 (s, 1 H, H-3)

7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,54 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-7)

7,91 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-6)

8,00 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

8,51 (s, 1 H, H-4)

11,05 (s(b), 1 H, =NH₂⁺, mit D₂O austauschbar)

11,91 (s(b), 1 H, =NH₂⁺, mit D₂O austauschbar)

12,55 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

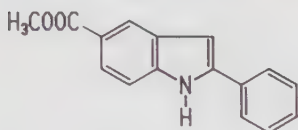
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3300 bis 2600	1680	1590	1570	1500	1450	
1385	1330	1300	1240	1210	1115	1080
1030	960	930	910	880	815	790
760	745	690	635			

Massenspektrum (150°C): m/z (rel. Int. %):

250(20)	249(100)	233(8)	218(76)	217(48)	205(68)	190(29)	
189(34)	164(30)	109(37)	95(25)	77(12)	52(30)	50(88)	
38(31)	37(8)	36(100)	35(24)				

Methyl-2-phenylindol-5-carboxylat (44)



4,0 g (14 mmol) **37** in 80 ml Methanol/H₂O wurden nach **A 6** umgesetzt (Reaktionszeit: 2 h).

Ausb.: 3,4 g = 96,6% d. Th.

(weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 183°C

DC (FM II): hRf = 75

C₁₆H₁₃NO₂ (251,29) Ber.(%): C: 76,48 H: 5,22 N: 5,57

Gef.(%): C: 76,32 H: 4,95 N: 5,79

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,86 (s, 3 H, CH₃)

7,08 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H-3)

7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H, H-7)

7,51 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,77 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6)

7,90 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

8,26 (s, 1 H, H-4)

11,97 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

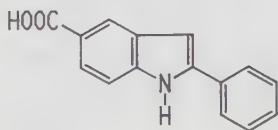
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3350	2950	1690	1610	1605	1495	1450	
1430	1330	1300	1280	1255	1195	1175	
1090	985	900	785	760	690		

Massenspektrum (70°C): m/z (rel. Int. %):

252(16)	251(100)	220(11)	219(69)	192(40)	191(20)	165(21)	
110(16)	95(14)	82(20)	63(7)				

2-Phenylindol-5-carbonsäure (51)



3,0 g (11,9 mmol) **44** wurden nach **A 7** verseift (100 ml Methanol/H₂O, 2,0 g = 50 mmol NaOH, Reaktionszeit: 5 h). Das Rohprodukt (2,6 g = 92,1%) wurde aus 35 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 2,1 g = 74,4% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 256°C

DC (FM II): hRf = 55

C₁₅H₁₁NO₂ (237,26) Ber.(%): C: 75,94 H: 4,67 N: 5,90

Gef.(%): C: 75,73 H: 4,32 N: 5,97

Äquivalentmasse (ber./gef.): 237,3 / 237,8 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ/ppm:

7,10 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H-3)

7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,52 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,80 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

7,95 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

8,28 (s, 1 H, H-4)

12,05 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,48 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3430	3240 bis 2440	1670	1610	1490	1445	
1415	1350	1320	1305	1280	1260	1180
1125	945	905	790	755	685	665

Massenspektrum (150°C): m/z (rel. Int. %):

238(21)	237(100)	220(24)	192(21)	191(13)	165(11)	110(5)	
95(7)	82(7)						

2 Phenylindol-5-carbonsäure, Natriumsalz (51 S)

0,95 g (4 mmol) **51** wurden nach **A 9** in das Natriumsalz überführt.

Ausb.: 0,90 g = 86,8% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

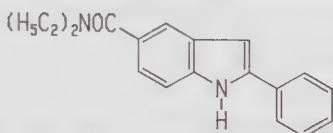
DC (FM III): hRf = 54

C₁₅H₁₀NNaO₂ (259,24) Ber.(%): C: 69,50 H: 3,89 N: 5,40

Gef.(%): C: 69,71 H: 3,85 N: 5,62

Äquivalentmasse (ber./gef.): 259,2 / 253,8 (Methode 2)

N,N-Diethyl-2-phenylindol-5-carboxamid (73)



237 mg (1 mmol) **51** und 162 mg N,N'-Carbonylbisimidazol wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Der Ansatz wurde bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung

bei RT gerührt (15 min). Dann wurde der Imidazolidlösung 1 ml Diethylamin zugesetzt. Nach 2 h wurde der Ansatz zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde aus 5 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 250 mg = 85,5% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 155°C

DC (FM II): hRf = 30

C₁₉H₂₀N₂O (292,38) Ber.(%): C: 78,05 H: 6,90 N: 9,58

Gef.(%): C: 77,76 H: 6,83 N: 9,66

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,12 (t, J = 6,8 Hz, 6 H, CH₃)

3,30 - 3,50 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

7,00 (s, 1 H, H-3)

7,11 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, H-6)

7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,52 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-7)

7,58 (s, 1 H, H-4)

7,88 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

11,74 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

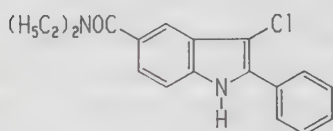
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3260	3050	2980	2960	2930	2875	1585
1490	1480	1450	1445	1430	1380	1360
1320	1310	1265	1215	1200	1160	1130
1080	1065	950	900	860	820	795
760	740	690	630			

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

293(21)	292(90)	221(54)	220(100)	192(77)	191(47)	165(37)
149(23)	110(19)	96(10)	83(9)	71(22)	58(36)	43(24)

N,N-Diethyl-3-chlor-2-phenylindol-5-carboxamid (80)



0,47 g (2 mmol) **51** wurden nach **A 13** umgesetzt. Das entstandene Produktgemisch wurde nach **A 14** in die entsprechenden Diethylamide überführt. Durch Umkristallisation

aus 5 ml Ethanol ließ sich daraus das Nebenprodukt **80** rein isolieren.

Ausb.: 50 mg = 7,6% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 183°C

DC (FM II): hRf = 25

C₁₉H₁₉ClN₂O (326,83) Ber.(%): C: 69,83 H: 5,86 N: 8,57

Gef.(%): C: 70,03 H: 5,78 N: 8,40

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,13 (t, J = 6,6 Hz, 6 H, CH₃)

3,30 - 3,50 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

7,24 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-6)

7,48 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, H-4')

7,52 (s, 1 H, H-4)

7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,58 (t, J = 7,3 Hz, 2 H, H-3', H-5')

7,92 (d, J = 7,3 Hz, 2 H, H-2', H-6')

12,00 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

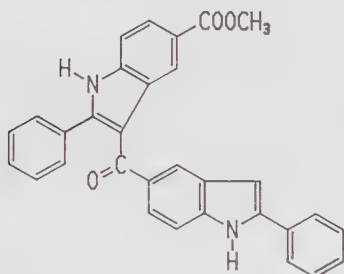
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3220	2970	2930	1600	1540	1500	1450
1430	1380	1360	1320	1295	1270	1225
1215	1175	1090	1030	1005	880	860
810	765	690	650			

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

328(21)	326(62)	325(33)	301(3)	299(8)	265(53)	256(56)
255(37)	254(100)	237(18)	228(17)	226(49)	220(51)	191(47)
190(65)	163(17)	127(18)	96(25)	82(12)	57(11)	42(14)

Methyl-2-phenyl-3-(2-phenylindol-5-yl-carbonyl)-
indol-5-carboxylat (81)



0,30 g (1,3 mmol) **51** wurden nach **A 13** umgesetzt. Es entstanden außer dem angestrebten Säurechlorid **66** mehrere Nebenprodukte. Zu ihrer Charakterisierung wurde das Gemisch 3 h mit 10 ml Methanol gerührt, um die stabileren Ester darzustellen.

Durch Zugabe der gleichen

Menge H₂O wurden die Produkte ausgefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und auf eine mit 10 g Kieselgel gefüllte Säule gegeben. Zunächst wurde mit 150 ml Toluol/Essigester 9:1 eluiert. Das Eluat enthielt fast ausschließlich den Ester **44**. Anschließend wurde mit 25 ml Toluol/Essigester 1:1 weitereluiert. Diese Fraktion wurde zur Trockne eingengt. Aus dem Rückstand ließ sich durch Umkristallisation aus 2 ml Toluol **81** rein isolieren.

Ausb.: 30 mg = 9,8% d. Th. (hellgelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 177°C

DC (FM II): hRf = 59

C₃₁H₂₂N₂O₃ (470,53) Ber.(%): C: 79,13 H: 4,71 N: 5,95
 Gef.(%): C: 78,75 H: 4,50 N: 5,90

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,82 (s, 3 H, CH₃)

6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H-3)

7,26-7,39 (m, 5 H, aromatische H)

7,46-7,66 (m, 6 H, aromatische H)

7,84-7,94 (m, 4 H, aromatische H)

8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H-4)

11,82 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,45 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

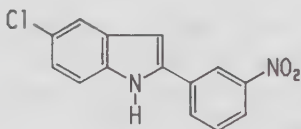
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3280	2940	1710	1690	1600	1575	1490	
1445	1420	1320	1240	1120	1100	1030	
905	880	800	760	730	695		

Massenspektrum (240°C): m/z (rel. Int. %):

470(92)	469(20)	453(28)	411(11)	382(10)	279(32)	278(59)	
252(38)	251(100)	220(96)	192(71)	191(56)	165(35)	110(28)	
96(21)	83(19)	43(18)					

5-Chlor-2-(3-nitrophenyl)-indol (7)



5,0 g (17,3 mmol) 1 g wurden in 60 ml Toluol gelöst und nach **A 2** zum Indol umgesetzt. Das aus der PPA-Phase isolierte Rohprodukt wurde zusammen mit dem Rückstand der

eingedampften Toluolphase (insgesamt 4,5 g = 95,4%) aus 250 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,2 g = 67,8% d. Th. (orange Nadeln)

Schm.: 236°C (Lit.⁹⁾: 176°C)

DC (FM I): hRf = 32

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ (272,69) Ber.(%): C: 61,67 H: 3,33 N: 10,27

Gef.(%): C: 61,63 H: 3,13 N: 10,14

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,18 (s, 1 H, H-3)

7,21 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-4)

7,81 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,23 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6')

8,37 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,77 (t, J = 1,5 Hz, 1 H, H-2')

12,08 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

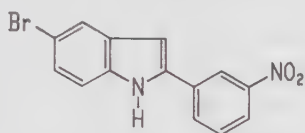
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3380	1615	1540	1515	1450	1350	1315	
1275	1190	1060	920	880	805	790	
735	725	690	660				

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

| 274(33) | 273(16) | 272(94) | 228(12) | 226(35) | 192(16) | 191(100) |
| 189(39) | 164(16) | 163(16) | 95(21) | 71(9) | 57(12) |

5-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (8)



74,0 g (221,4 mmol) **1f**, in 400 ml Toluol gelöst, wurden nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 30 min). Aus der auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengten organischen Phase fielen

beim Erkalten 3,0 g Indol als orange Nadeln aus (a). 62,7 g Indol wurden als gelbe, amorphe Substanz beim Verdünnen der PPA als Niederschlag isoliert (b). Da der Schmp. von b nur 2°C unter dem der Reinsubstanz a lag und im DC keine Verunreinigungen sichtbar waren, wurde auf eine Reinigung verzichtet.

Ausb. (a + b): 65,7 g = 93,6% d. Th.

Schmp.: 236°C

DC (FM I): hRf = 33

$C_{14}H_9BrN_2O_2$ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 53,08 H: 2,55 N: 8,66

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,16 (s, 1 H, H-3)

7,30 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6)

7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,79 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-4)

8,22 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')

8,36 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,76 (s, 1 H, H-2')

12,10 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

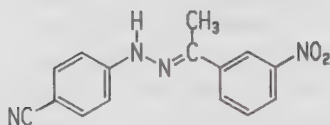
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3360	1610	1530	1510	1480	1460	1440	
1340	1310	1270	1185	1045	905	890	
880	870	800	790	740	730	720	

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

| 319(30) | 318(94) | 317(32) | 316(93) | 272(15) | 270(15) | 192(15) |
| 191(100) | 190(46) | 164(19) | 163(18) | 96(38) |

3-Nitroacetophenon-4-cyanophenylhydrazon (1r)



10,0 g (29,9 mmol) **1f** wurden nach **A 3** umgesetzt. Abweichend wurde nur 3,5 h zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wurde mehrmals mit insgesamt 500 ml heißem Toluol extrahiert, wo-

bei ein schwarzer Rückstand verblieb, der laut DC kaum Produkt enthielt. Die Toluollösung wurde auf 100 ml eingengt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Ligroin gewaschen und aus 75 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 1,4 g = 16,7% d. Th. (gelbe Kristalle)

Schmp.: 207°C

DC (FM II): hRf = 64

C₁₅H₁₂N₄O₂ (280,29) Ber.(%): C: 64,28 H: 4,32 N: 19,99

Gef.(%): C: 64,01 H: 3,97 N: 19,76

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,39 (s, 3 H, CH₃)

7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2 H)

7,75 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,25 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6')

8,32 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,60 (s, 1 H, H-2')

10,18 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

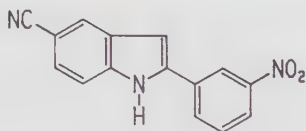
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3280	2200	1655	1600	1520	1475	1410
1340	1295	1260	1150	1100	885	835
785	730	670				

Massenspektrum (190°C): m/z (rel. Int. %):

281(18)	280(100)	262(5)	233(22)	192(8)	190(4)	163(27)
118(23)	117(88)	101(16)	89(38)	77(16)	75(51)	74(20)
50(18)	39(10)					

5-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (31)



63,4 g (0,2 mol) **8** wurden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und nach **A 3** verarbeitet (Reaktionszeit: 7 h). Zur Weiterverarbeitung wurde das Rohprodukt verwendet.

Ausb.: 52,0 g = 98,8% d. Th.

Zur Reindarstellung wurden 1,05 g (4 mmol) Rohprodukt, fein gepulvert, auf eine mit 10 g Kieselgel gefüllte Säule gegeben und mit 500 ml Essigester eluiert. Das Eluat wurde auf 50 ml eingengt und das ausgefallene Produkt abfiltriert.

Ausb.: 0,7 g = 66,7% d. Th. (orange amorphe Substanz)

Schmp.: 276°C

DC (FM II): $R_f = 66$

$C_{15}H_9N_3O_2$ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 67,97 H: 3,03 N: 15,86

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ /ppm:

7,32 (s, 1 H, H-3)

7,53 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-6)

7,63 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-7)

7,82 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5')

8,16 (s, 1 H, H-4)

8,24 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-6')

8,40 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-4')

8,78 (t, $J = 2$ Hz, 1 H, H-2')

12,47 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

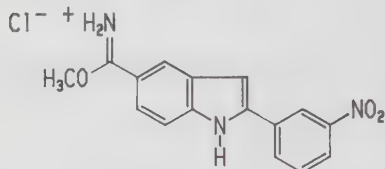
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3370	2220	1610	1585	1510	1480	1470	
1340	1320	1275	1235	1210	1130	1100	
890	870	815	790	735	720	660	

Massenspektrum (170°C): m/z (rel. Int. %):

264(18)	263(100)	237(9)	233(4)	218(13)	217(59)	216(39)	
191(20)	190(38)	164(9)	108(11)	95(13)	81(7)	63(7)	

2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carboximidsäuremethylester-
hydrochlorid (38)



Die Darstellung erfolgte aus
 51,0 g (193,7 mmol) **31**, in 650 ml
 Chloroform suspendiert, nach **A 5**
 (Reaktionszeit: 6 Tage).
 Ausb.: 51,0 g = 79,4% d. Th.
 (hellgrüne amorphe Substanz)

Schmp.: 155°C - Verfestigung - 275°C

DC (FM II): hRf = 0

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (331,76) Ber.(%): C: 57,93 H: 4,25 N: 12,67
 Gef.(%): C: 57,29 H: 4,03 N: 12,57

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

4,35 (s, 3 H, CH_3)
 7,44 (s, 1 H, H-3)
 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H, H-7)
 7,82 (t, J = 7,9 Hz, 1 H, H-5')
 7,95 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-6)
 8,23 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H, H-6')
 8,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, H-4')
 8,55 (s, 1 H, H-4)
 8,82 (s, 1 H, H-2')
 11,13 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 11,92 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 12,82 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

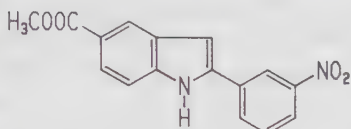
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3360	3260 bis 2800	1670	1590	1525	1450
1390	1345	1240	1205	1110	960
910	890	880	820	810	770
740	670				

Massenspektrum (340°C): m/z (rel. Int. %):

295(1)	281(100)	265(71)	237(14)	219(15)	191(39)	190(36)
163(13)	140(8)	109(8)	95(17)	82(9)	63(9)	44(11)

Methyl-2-(3-nitrophenyl) indol-5-carboxylat (45)



51,0 g (153,9 mmol) frisch her-
gestelltes Carboximidsäureester-
hydrochlorid **36** wurden nach **A 6**
hydrolysiert (600 ml Methanol/H₂O
1:1 / Reaktionszeit: 2 h).

Ausb.: 42,5 g = 93,3% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 241°C

DC(FM II): hRf = 69

C₁₆H₁₂N₂O₄ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,80 H: 3,70 N: 9,46

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,88 (s, 3 H, CH₃)

7,34 (s, 1 H, H-3)

7,55 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)

7,80 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,82 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-6)

8,22 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')

8,32 (s, 1 H, H-4)

8,38 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,76 (s, 1 H, H-2')

12,28 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

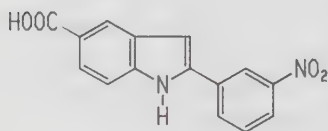
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3370	2940	1750	1700	1610	1585	1545
1515	1430	1345	1330	1295	1270	1255
1190	1165	1090	980	905	890	870
810	800	770	740	735	720	670

Massenspektrum (300°C): m/z (rel. Int. %):

297(17)	296(100)	281(24)	266(15)	265(69)	250(8)	237(18)
219(17)	191(70)	190(75)	163(34)	95(52)	82(51)	63(91)
50(71)	44(71)	39(94)				

2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäure (52)



Bei der Verseifung des Esters zur Säure erwies es sich als zweckmäßiger, in mehreren kleineren Ansätzen zu arbeiten, bei denen reineres Produkt in größerer Ausbeute erhalten wurde.

5,92 g (20 mmol) **45** wurden nach **A 7** umgesetzt (Reaktionszeit: 3 h). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol (200 ml)/H₂O (100 ml) umkristallisiert.

Ausb.: 4,6 g = 81,5% d. Th. (gelborange amorphe Substanz)

Schmp.: 320°C

DC (FM II): hRf = 44

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,78 H: 3,21 N: 9,98

Äquivalentmasse (ber./gef.): 282,3 / 285,9 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,33 (s, 1 H, H-3)

7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,79 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,82 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

8,22 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')

8,30 (s, 1 H, H-4)

8,38 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,77 (s, 1 H, H-2')

12,23 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,56 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3360	3100 bis 2550	1675	1610	1585	1515
1425	1345	1315	1280	1260	1185
1125	890	780	765	740	720
				660	

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

283(32)	282(100)	265(11)	235(52)	218(18)	192(38)	191(71)
190(57)	165(22)	163(18)	95(32)	83(33)	45(27)	43(27)

2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäure, Natriumsalz (52 S)

2,82 g (10 mmol) **52** wurden nach **A 9** in das Natriumsalz überführt.
Das Rohprodukt wurde aus 20 ml H₂O umkristallisiert.

Ausb.: 2,5 g = 82,2% d. Th. (hellrote Kristalle)

Schmp.: > 300°C

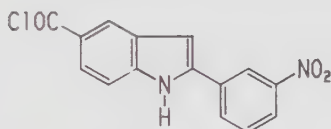
DC (FM III): hRf = 49

C₁₅H₉N₂NaO₄ (304,24) Ber.(%): C: 59,22 H: 2,98 N: 9,21

Gef.(%): C: 59,07 H: 2,79 N: 9,29

Äquivalentmasse (ber./gef.): 304,2 / 302,7 (Methode 2)

2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-carbonylchlorid (67)



6,0 g (21,2 mmol) **52** wurden nach
A 13 zum Säurechlorid umgesetzt.

Ausb.: 5,5 g = 86,3% d. Th.

(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 290°C (Zers.)

C₁₅H₉ClN₂O₃ (300,70) Ber.(%): C: 59,92 H: 3,02 N: 9,32

Gef.(%): C: 59,70 H: 2,79 N: 9,27

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,32 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, H-3)

7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,79 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,80 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6)

8,20 (dd, J = 8 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-6')

8,28 (s, 1 H, H-4)

8,39 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,76 (t, J = 1,7 Hz, 1 H, H-2')

12,58 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

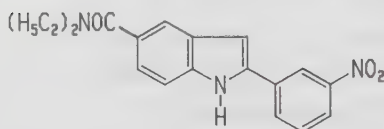
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3360	3080	1720	1610	1585	1520	1435	
1340	1290	1275	1235	1170	1150	1120	
960	950	890	870	840	810	800	
735	720	685	660				

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

302(3)	300(8)	266(7)	265(38)	237(8)	218(8)	191(9)
190(9)	96(7)	83(9)	37(35)	35(100)		

N,N-Diethyl-2-(3-nitrophenyl)-indol-5-carboxamid (74)



5,0 g (16,6 mmol) **67** wurden mit 50 ml Diethylamin nach **A 14** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde aus 300 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 3,65 g = 65,2% d. Th. (gelbe Kristalle)

Schmp.: 230°C

DC (FM II): hRf = 29

C₁₉H₁₉N₃O₃ (337,38) Ber.(%): C: 67,64 H: 5,68 N: 12,46
Gef.(%): C: 67,33 H: 5,60 N: 12,49

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,13 (t, J = 6,8 Hz, 6 H, CH₃)
3,28-3,46 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)
7,16 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)
7,22 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H-3)
7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-7)
7,60 (s, 1 H, H-4)
7,78 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')
8,18 (dd, J = 8 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H, H-6')
8,36 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')
8,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H, H-2')
12,06 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

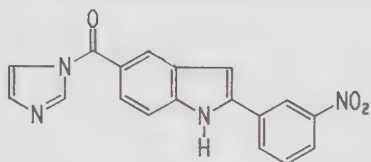
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3430	3140	2970	2940	2870	1595	1545
1525	1490	1450	1345	1320	1285	1270
1200	1160	1090	1070	955	900	875
820	790	765	740	675		

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

337(28)	336(26)	266(21)	265(100)	237(15)	219(22)	191(22)
190(24)	163(7)	95(10)				

1-(2-(3-Nitrophenyl)-indol-5-yl-carbonyl)-imidazol (72)



0,56 g (2 mmol) **52** wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 0,32 g (2 mmol) N,N'-Carbonylbisimidazol wurde der Ansatz

30 min bei RT gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit insgesamt 10 ml Tetrahydrofuran gewaschen.

Ausb.: 0,60 g = 90,3% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 272°C

DC (FM II): hRf = 15

C₁₈H₁₂N₄O₃ (332,32) Ber.(%): C: 65,06 H: 3,64 N: 16,86

Gef.(%): C: 64,87 H: 3,73 N: 16,71

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,20 (s, 1 H, Imidazol)

7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, H-3)

7,66 ("s", 2 H, H-6, H-7)

7,75 (t, J = 1,3 Hz, 1 H, Imidazol)

7,81 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,17 (s, 1 H, H-4)

8,23 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6')

8,28 (s, 1 H, Imidazol)

8,40 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,78 (t, J = 1,7 Hz, 1 H, H-2')

12,45 (s, 1 H, NH) mit D₂O Niederschlagsbildung

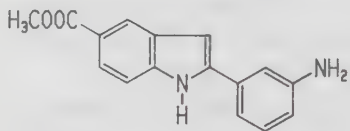
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3130	1690	1610	1585	1510	1465	1340
1305	1235	1195	1145	1125	1100	1060
1020	950	905	870	835	790	760
740	690	670	655			

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

332(7)	266(12)	265(71)	237(9)	219(11)	191(14)	190(16)
72(13)	68(100)	44(25)	42(52)	41(44)	39(19)	

Methyl-2-(3-aminophenyl)-indol-5-carboxylat (83)



4,3 g (14,5 mmol) **45**, in 300 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 24 h, H₂-Verbrauch: 1,2 l/theor.: 0,97 l). Das Filtrat wurde auf 30 ml einge-

engt, das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert.

Ausb.: 3,1 g = 80,3% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 168°C

DC (FM II): hRf = 35

C₁₆H₁₄N₂O₂ (266,30) Ber.(%): C: 72,17 H: 5,30 N: 10,52

Gef.(%): C: 72,21 H: 5,16 N: 10,37

Äquivalentmasse (ber./gef.): 266,3 / 268,7 (Methode 2)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,87 (s, 3 H, CH₃)

5,25 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,63 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-4')

6,91 (s, 1 H, H-3)

7,07 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-6')

7,08 (s, 1 H, H-2')

7,18 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,77 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6)

8,29 (s, 1 H, H-4)

11,82 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

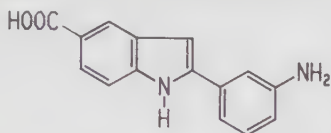
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3430	3365	3325	2950	1700	1605	1470
1440	1310	1255	1215	1170	1125	1090
975	865	800	780	765	680	

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

266(89)	235(53)	207(33)	205(22)	104(33)	103(22)	97(27)
93(22)	83(29)	81(26)	71(45)	69(45)	58(100)	43(80)

2-(3-Aminophenyl)-indol-5-carbonsäure (87)



2,82 g (10 mmol) **52** wurden in 200 ml Methanol suspendiert und nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 18 h, H₂-Verbrauch: 0,9 l/theor.: 0,67 l). Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt,

der Rückstand wurde aus 60 ml Ethanol/H₂O (1:2) umkristallisiert.

Ausb.: 2,0 g = 79,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 245°C

DC (FM II): hRf = 28

C₁₅H₁₂N₂O₂ (252,28) Ber.(%): C: 71,42 H: 4,80 N: 11,10

Gef.(%): C: 70,96 H: 4,56 N: 11,16

Äquivalentmasse (ber./gef.): 252,3 / 250,9 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,24 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

6,88 (s, 1 H, H-3)

7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

7,06 (s, 1 H, H-2')

7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,74 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

8,24 (s, 1 H, H-4)

11,75 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,25 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

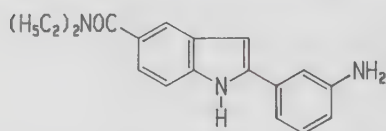
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3410	3325	3200 bis 2700	1675	1605	1590	
1550	1490	1460	1445	1420	1355	1330
1300	1265	1175	1125	965	905	850
790	765	690	665			

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

253(18)	252(100)	235(14)	207(19)	190(4)	180(8)	152(4)
126(9)	118(16)	103(20)	90(9)			

N,N-Diethyl-2-(3-aminophenyl)-indol-5-carboxamid (90)



0,8 g (2,4 mmol) **74**, in 100 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** reduziert (Reaktionszeit: 15 h/ H₂-Verbrauch: 0,2 l/ theor.: 0,16 l).

Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt.

Ausb.: 0,6 g = 81,3% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 108°C

DC (FM II): hRf = 22

C₁₉H₂₁N₃O (307,40) Ber.(%): C: 74,24 H: 6,89 N: 13,67

Gef.(%): C: 74,27 H: 6,79 N: 13,43

Äquivalentmasse (ber./gef.): 307,4 / 300,8 (Methode 2)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,11 (t, J = 6,5 Hz, 6 H, CH₃)

3,20 - 3,60 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

5,17 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,56 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, H-4')

6,74 (s, 1 H, H-3)

6,98 - 7,07 (m, 3 H, H-6, H-2', H-6')

7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, H-5')

7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-7)

7,50 (s, 1 H, H-4)

11,61 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

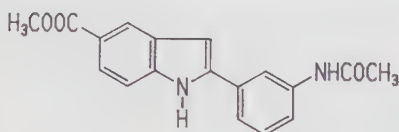
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3220	2970	2930	1600	1540	1490	1450
1430	1380	1360	1345	1315	1270	1215
1190	1155	1085	990	965	860	810
780	760	690	625			

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %):

308(10)	307(45)	236(23)	235(100)	207(22)	190(4)	180(4)
118(11)	104(11)	93(7)	90(4)			

Methyl-2-(3-acetamidophenyl)-indol-5-carboxylat (96)



0,20 g (0,75 mmol) **83** wurden nach **A 12** acetyliert. Das Produkt wurde aus 10 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,20 g = 86,5% d. Th.

(weiße Kristalle)

Schmp.: 225°C

DC (FM IV): hRf = 31

C₁₈H₁₆N₂O₃ (308,34) Ber.(%): C: 70,12 H: 5,23 N: 9,09

Gef.(%): C: 70,31 H: 5,09 N: 9,13

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,09 (s, 3 H, CH₃, Amid)

3,86 (s, 3 H, CH₃, Ester)

6,95 (s, 1 H, H-3)

7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

7,75 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

8,11 (s, 1 H, H-2')

8,27 (s, 1 H, H-4)

10,07 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)

11,95 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

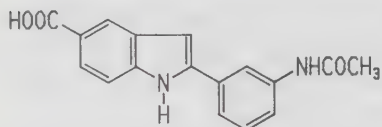
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3360	3280	3110	3090	2945	1690	1655	
1610	1575	1545	1485	1430	1410	1370	
1345	1310	1295	1265	1245	1205	1160	
1130	1090	1020	985	915	875	780	
765	695	685	660				

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

309(25)	308(100)	277(21)	266(51)	235(24)	207(15)	191(4)	
179(10)	44(15)	43(42)					

2-(3-Acetamidophenyl)-indol-5-carbonsäure (97)-



0,76 g (3 mmol) **87** wurden nach **A 12** acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus 40 ml Ethanol/H₂O 1:1 (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,70 g = 79,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 194°C

DC (FM II): hRf = 17

C₁₇H₁₄N₂O₃ (294,31) Ber.(%): C: 69,38 H: 4,80 N: 9,52

Gef.(%): C: 69,67 H: 4,77 N: 9,31

Äquivalentmasse (ber./gef.): 294,3 / 292,7 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,11 (s, 3 H, CH₃)

6,96 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, H-3)

7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1 H, H-5')

7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, H-4')

7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-7)

7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, H-6')

7,78 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-6)

8,15 (s, 1 H, H-2')

8,29 (s, 1 H, H-4)

10,11 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)

11,89 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

12,47 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

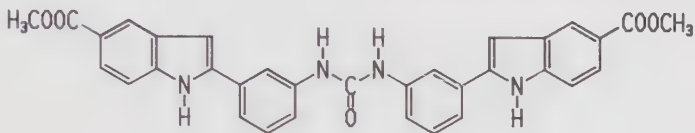
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3560	3460	3270	3100 bis 2500	1685	1665	
1610	1590	1560	1525	1470	1420	1370
1345	1310	1275	1210	1170	1130	1090
1040	1010	945	910	885	830	775
710	690	670				

Massenspektrum (190°C): m/z (rel. Int. %):

295(17)	294(90)	282(21)	252(100)	235(11)	224(6)	207(11)
191(9)	60(21)	45(28)	43(52)			

2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))-bis-(indol-5-carbonsäure-methylester) (104)



Der Harnstoff wurde aus 1,87 g (7 mmol) **83** in 20 ml Dimethylformamid nach **A 15** dargestellt (Reaktionszeit: 4 h).

Ausb.: 1,8 g = 92,1% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 303°C

DC (FM IV): hRf = 62

$C_{33}H_{26}N_4O_5$ (558,60) Ber.(%): C: 70,96 H: 4,69 N: 10,03

Gef.(%): C: 70,78 H: 4,42 N: 9,90

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

3,85 (s, 6 H, CH_3)

7,02 (s, 2 H, H-3)

7,42-7,53 (m, 8 H, H-5', H-7, H-4', H-6')

7,79 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 2 H, H-6)

8,08 (s, 2 H, H-2')

8,30 (s, 2 H, H-4)

8,92 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D_2O austauschbar)

11,96 (s, 2 H, NH, Indol, mit D_2O austauschbar)

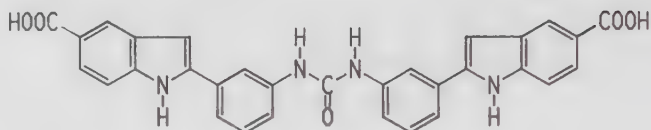
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3365	2950	2840	1700	1645	1615	1590	
1580	1535	1495	1475	1435	1350	1315	
1305	1260	1200	1180	1130	1095	990	
895	870	780	765	685			

Massenspektrum (280°C): m/z (rel. Int. %):

293(15)	292(74)	280(11)	266(100)	261(49)	235(53)	233(29)	
207(42)	205(25)	190(21)	152(15)	118(18)	103(18)	93(23)	
89(24)	63(26)	58(48)	43(54)				

**2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))-bis-
(indol-5-carbonsäure) (109)**



0,28 g (0,5 mmol) **104** wurden in 5 ml 10 N NaOH und 5 ml Methanol 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten des Ansatzes wurde von wenig ungelöster Substanz abfiltriert. Die Säure wurde aus dem Filtrat durch HCl-Zugabe (pH 2) gefällt. Das Rohprodukt wurde aus 20 ml Ethanol/H₂O 2:1 (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,15 g = 56,5% d. Th. (schwachrosa amorphe Substanz)

Schmp.: 253°C

DC (FM IV): hRf = 24

C₃₂H₂₂N₄O₅ (530,55) Ber.(%): C: 70,18 H: 4,18 N: 10,56

Gef.(%): C: 69,55 H: 4,31 N: 10,12

Äquivalentmasse (ber./gef.): 265,3 / 263,5 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,00 (d, J = 1,3 Hz, 2 H, H-3)

7,42-7,55 (m, 8 H, H-5', H-7, H-4', H-6')

7,76 (dd, J = 8,6 Hz, J = 1,6 Hz, 2 H, H-6)

8,08 (s, 2 H, H-2')

8,27 (s, 2 H, H-4)

8,95 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D₂O austauschbar)

11,91 (s, 2 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

12,40 (s(b), 2 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

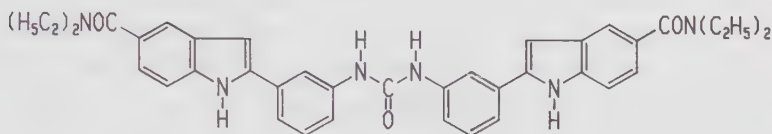
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3450 bis 2500	1670	1610	1590	1560	1530	
1420	1300	1220	1165	1120	860	765

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

278(23)	277(94)	260(25)	251(100)	232(27)	207(31)	206(37)
189(15)	179(15)	150(14)	139(10)	126(13)	117(18)	103(15)
90(14)	58(14)	44(99)	36(36)			

2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))-bis-(N,N-diethyl-indol-5-carboxamid) (107)



0,40 g (1,3 mmol) **90** wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach **A 15** umgesetzt (Reaktionszeit: 20 h). Der Rückstand wurde aus 40 ml Ethanol/H₂O (2:1) umkristallisiert.

Ausb.: 0,30 g = 72,0% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 200°C

DC (FM IV): hRf = 14

C₃₉H₄₀N₆O₃ (640,79) Ber.(%): C: 73,10 H: 6,29 N: 13,12

Gef.(%): C: 72,74 H: 6,40 N: 12,90

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,12 (t, J = 6,7 Hz, 12 H, CH₃)

3,20 - 3,50 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, H-6)

7,40 - 7,56 (m, 8 H, H-7, H-4', H-5', H-6')

7,58 (s, 2 H, H-4)

8,08 (s, 2 H, H-2')

8,90 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D₂O austauschbar)

11,70 (s, 2 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3260	2970	2930	1680	1600	1560	1530	
1490	1430	1340	1310	1275	1215	1200	
1155	1085	885	860	780	760	690	

Massenspektrum (380°C): m/z (rel. Int. %):

332(13)	306(25)	260(41)	234(65)	206(18)	189(7)	117(6)	
73(24)	58(100)	44(62)					

6- und 4-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (9/10)

40,1 g (120 mmol) **1h** wurden in 200 ml Toluol gelöst und nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 25 min). 1,65 g Indol fielen beim Einengen der Toluolphase auf 75 ml an, 35,0 g wurden aus der PPA-Phase isoliert. Es entstand ein Isomerengemisch aus 6- und 4-bromsubstituiertem Produkt im Verhältnis 55:45.

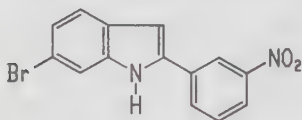
Ausb.: 36,65 g = 96,3% d. Th.

Dieses Gemisch wurde fünfmal mit je 200 ml Ether ausgekocht.

Als Rückstand verblieb reines **10**. Die vereinigten Etherauszüge wurden zur Trockne eingeeengt und ergaben ein Produkt mit einem Isomerenverhältnis (6- : 4-substituiert) von 7:3, das zur Darstellung der in 6-Stellung substituierten Folgeprodukte weiterverwendet wurde.

Ausb.: 27,15 g = 71,3% d. Th.

6-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (9)



Aus 0,5 g des Isomerengemisches von **9** und **10** (7+3) wurde durch dreimalige Umkristallisation aus je 10 ml Eisessig **9** als Reinprodukt erhalten.

Ausb.: 0,15 g = 21,4% d. Th., bezogen auf **1h** (orange Kristalle)

Schmp.: 206°C

DC (FM I): hRf = 49

$C_{14}H_9BrN_2O_2$ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 52,47 H: 2,55 N: 8,68

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,21 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-5)

7,22 (s, 1 H, H-3)

7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4)

7,64 (s, 1 H, H-7)

7,81 (t, J = 8,5 Hz, 1 H, H-5')

8,23 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')

8,38 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-4')

8,75 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-2')

12,04 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

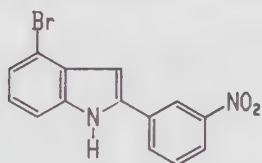
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3370	1610	1585	1540	1515	1475	1350	
1305	1245	1190	1050	910	890	840	
820	810	735	725	660			

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

318(27)	317(100)	316(29)	315(100)	271(28)	269(29)	190(100)	
189(49)	164(23)	163(20)	148(21)	95(68)	81(28)	71(30)	
57(51)	43(42)						

4-Brom-2-(3-nitrophenyl)-indol (10)



Das als Etherrückstand bei der Anreicherung von **9** verbleibende Produkt wurde aus 150 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 8,0 g = 21,0% d. Th.,
bezogen auf **1h** (gelbe Kristalle)

Schmp.: 255°C

DC (FM I): $\text{hRf} = 35$

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 53,49 H: 2,73 N: 8,67

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

7,12 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)

7,14 (s, 1 H, H-3)

7,30 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5)

7,50 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)

7,77 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5')

8,20 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')

8,43 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-4')

8,79 (s, 1 H, H-2')

12,26 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3390	1570	1510	1475	1430	1340	1280	
1180	1140	920	880	875	835	785	
770	740	660					

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %): ~

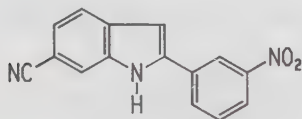
| 318(31) | 317(100) | 316(36) | 315(100) | 271(31) | 269(32) | 190(100) |
| 189(72) | 163(22) | 95(69) | 81(42) | 69(27) | 57(31) | 43(27) |

6- und 4-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (32/33)

26,0 g (82 mmol) des auf 70% 6-Bromderivat **9** angereicherten Isomerengemisches wurden nach **A 3** umgesetzt (Reaktionszeit: 5 h). Es entstand ein Isomerengemisch im gleichen Verhältnis wie beim Edukt.

Ausb.: 20,7 g = 95,9% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

6-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (32)



2,0 g des Isomerengemisches wurden dreimal mit je 100 ml Chloroform ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden auf 50 ml eingengt. Der entstandene Niederschlag wurde abfil-

triert und mit insgesamt 20 ml Methanol gewaschen.

Ausb.: 0,5 g = 25% d. Th. (orange amorphe Substanz)

Schmp.: 248°C

DC (FM II): hRf = 71

C₁₅H₉N₃O₂ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,30 H: 3,05 N: 15,80

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H-3)

7,40 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-5)

7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H-4)

7,80 (t, J = 8,1 Hz, 1 H, H-5')

7,92 (s, 1 H, H-7)

8,24 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6')

8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H-4')

8,79 (t, J = 1,5 Hz, 1 H, H-2')

12,46 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

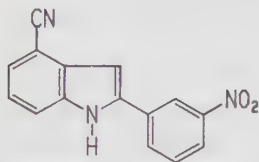
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3290	2220	1620	1520	1480	1460	1345	
1320	1275	1230	960	890	870	815	
805	735	720	670	625			

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

264(35)	263(100)	217(52)	216(42)	190(31)	164(7)	42(18)	
---------	----------	---------	---------	---------	--------	--------	--

4-Cyano-2-(3-nitrophenyl)-indol (33)



3,0 g (9,5 mmol) **10** wurden nach **A 3** in das Nitril überführt (Reaktionszeit: 5 h). Für die Folgereaktionen wurde das Rohprodukt eingesetzt.

Ausb.: 2,3 g = 92,0% d. Th.

0,5 g Substanz wurden durch SC gereinigt (10 g Kieselgel/ FM: 300 ml Toluol/Essigester 1:1). Die ersten 50 ml Eluat waren mit Edukt verunreinigt und wurden verworfen. Das restliche Eluat wurde zur Trockne eingeeengt und das Produkt aus Toluol (10 ml)/Ligroin (2 ml) umkristallisiert.

Ausb.: 0,2 g = 40% d. Th. (hellgelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 305°C

DC (FM II): $R_f = 69$

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,35 H: 3,17 N: 15,91

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-6)

7,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-3)

7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-5)

7,82 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5')

7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-7)

8,26 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1 H, H-6')

8,51 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-4')

8,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H, H-2')

12,54 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

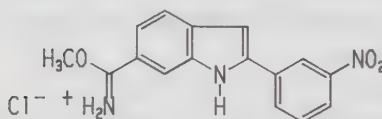
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3280	2220	1580	1515	1470	1440	1430	
1340	1160	955	885	870	850	800	
780	735	665	620				

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

264(17)	263(100)	217(50)	216(39)	190(33)	164(7)	95(7)	
73(12)	43(10)						

2-(3-Nitrophenyl)-indol-6-carboximidsäuremethylester-
hydrochlorid (39)



0,4 g (1,5 mmol) **32** wurden in 10 ml Chloroform suspendiert und nach **A 5** umgesetzt (Reaktionszeit: 3 Tage).

Ausb.: 0,45 g = 90,4% d. Th.

(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 312°C

DC (FM II): hRf = 0

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (331,76) Ber.(%): C: 57,93 H: 4,25 N: 12,67
Gef.(%): C: 57,71 H: 4,21 N: 12,40

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

- 4,37 (s, 3 H, CH_3)
- 7,39 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H 3)
- 7,83 ("s", 2 H, H-4, H-5)
- 7,85 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5')
- 8,29 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')
- 8,32 (s, 1 H, H-7)
- 8,53 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-4')
- 8,88 (s 1 H, H-2')
- 11,12 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
- 12,03 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
- 12,88 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

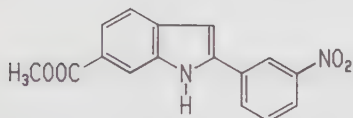
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3440 bis 2780	1680	1620	1520	1450	1400	
1350	1320	1260	1200	1145	1110	1065
895	870	825	770	740	725	670

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

295(87)	294(63)	281(9)	263(100)	251(17)	218(53)	217(78)
216(49)	205(16)	191(32)	190(64)	164(14)	109(22)	95(24)
57(17)	43(34)	38(10)	36(33)			

Methyl-2-(3-nitrophenyl)-indol-6-carboxylat (46)



18,7 g (71 mmol) des Isomeren-
gemisches aus 70% **32** und 30%
33 wurden zunächst nach **A 5**
zum Carboximidsäureester-hydro-
chlorid umgesetzt.

Reaktionszeit: 4 Tage

Es entstand ein Produkt mit einem etwa 95%igen Anteil an
6-substituiertem Indol.

Ausb.: 15,45 g = 65,6% d. Th.

Daraus wurden nach **A 6** die Ester im gleichen Mischungsverhältnis
dargestellt. Beim Waschen mit Methanol (zweimal 100 ml) verblieb
als Rückstand reines 6-Isomer **46**.

Ausb.: 9,9 g = 71,7% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 257°C

DC (FM II): hRf = 67

C₁₆H₁₂N₂O₄ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,69 H: 3,84 N: 9,78

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,89 (s 3 H, CH₃)

7,28 (s, 1 H, H-3)

7,68 ("s", 2 H, H-4, H-5)

7,80 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,09 (s, 1 H, H-7)

8,23 (dd, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6')

8,38 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,75 (s, 1 H, H-2')

12,26 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

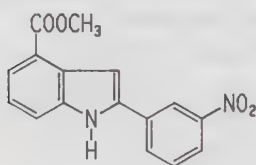
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3350	2950	1690	1620	1570	1545	1520
1430	1345	1320	1280	1230	1220	1090
985	890	870	825	800	785	750
730	720	660				

Massenspektrum (250°C): m/z (rel. Int. %):

297(15)	296(100)	265(67)	250(10)	237(11)	219(21)	191(41)
190(36)	163(14)	95(20)	82(13)			

Methyl-2-(3-nitrophenyl)-indol-4-carboxylat (47)



1,7 g (6,5 mmol) **33**, in 20 ml Chloroform suspendiert, wurden nach **A 5** verarbeitet. Nach etwa 4 Tagen war im DC keine Abnahme an Edukt mehr zu beobachten; der Ansatz wurde deshalb nach 7 Tagen trotz unvoll-

ständiger Reaktion aufgearbeitet.

Der nach **A 5** isolierte Niederschlag wurde in 100 ml Methanol/ H_2O (1:1) aufgenommen. Das nicht lösliche Edukt wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde direkt nach **A 6** umgesetzt, das Rohprodukt aus 25 ml Methanol/ H_2O 1:1 umkristallisiert.

Ausb.: 0,25 g = 13,0% d. Th. (rote Kristalle)

Schmp.: 193°C

DC (FM II): $hR_f = 73$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,56 H: 3,82 N: 9,57

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

3,97 (s, 3 H, CH_3)

7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-6)

7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-3)

7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-5, H-7?)

7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-7, H-5?)

7,83 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5')

8,25 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-6')

8,45 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-4')

8,80 (s, 1 H, H-2')

12,28 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

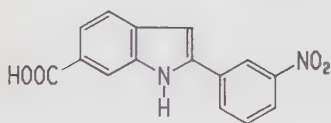
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3385	2940	1705	1610	1575	1510	1475	
1430	1345	1290	1280	1255	1195	1185	
1170	1135	1060	875	850	785	740	
730	660						

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

297(19)	296(100)	265(43)	250(9)	237(13)	219(9)	191(23)	
190(24)	163(7)	95(22)	82(9)				

2-(3-Nitrophenyl)-indol-6-carbonsäure (53)



7,5 g (25,3 mmol) **46** wurden nach **A 7** verseift (250 ml Methanol/ H_2O , 4,0 NaOH, Reaktionszeit: 5 h). Das Rohprodukt wurde durch Waschen mit 150 ml Eisessig gereinigt.

Ausb.: 6,4 g = 90,0% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 319°C

DC (FM III): 55

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,58 H: 3,22 N: 10,13

Äquivalentmasse (ber./gef.): 282,3 / 278,8 (Methode 1)

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, H-3)

7,68 ("s", 2 H, H-4, H-5)

7,82 (t, $J = 8$ Hz, 1 H, H-5')

8,09 (s, 1 H, H-7)

8,23 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-6')

8,39 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, H-4')

8,77 (t, $J = 2$ Hz, 1 H, H-2')

12,22 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

12,66 (s, 1 H, COOH, mit D_2O austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3365	3100 bis 2430	1670	1615	1570	1520	
1480	1410	1350	1320	1280	1230	1125
945	895	850	800	780	770	740
725	665					

Massenspektrum (260°C): m/z (rel. Int. %):

| 283(18) | 282(100) | 265(5) | 236(21) | 191(35) | 190(22) | 165(7) |
| 163(6) | 95(10) | 82(5) |

2-(3-Nitrophenyl)-indol-6-carbonsäure, Natriumsalz (53 S)

4,23 g (15 mmol) **53** wurden in 100 ml Methanol suspendiert und nach **A 9** in das Natriumsalz überführt.

Ausb.: 4,3 g = 94,2% d. Th. (rote amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

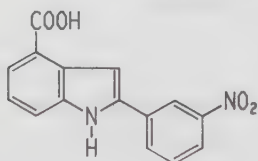
DC (FM III): hRf = 55

C₁₅H₉N₂NaO₄ (304,24) Ber.(%): C: 59,22 H: 2,98 N: 9,21

Gef.(%): C: 59,39 H: 3,12 N: 9,09

Äquivalentmasse (ber./gef.): 304,2 / 310,9 (Methode 2)

2-(3-Nitrophenyl)-indol-4-carbonsäure (54)



0,2 g (0,66 mmol) **47** wurden nach **A 7** verseift (20 ml Methanol/H₂O, 120 mg NaOH). Das Rohprodukt wurde in 10 ml Aceton aufgenommen, die Lösung wurde von wenig schwarzem Rückstand abfiltriert. Aus dem Fil-

trat wurde das Produkt durch Zugabe der gleichen Menge H₂O ausgefällt.

Ausb.: 0,15 g = 80,5% d. Th. (hellgelbe amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM III): hRf = 63

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,50 H: 3,27 N: 10,10

Äquivalentmasse (ber./gef.): 282,3 / 283,0 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1 H, H-6)

7,61 (s, 1 H, H-3)

7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-5, H-7?)

7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-7, H-5?)

7,81 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,24 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-6')

8,42 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,79 (s, 1 H, H-2')

12,22 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,74 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

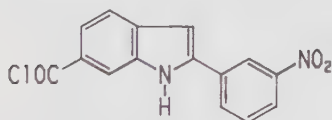
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3390	3200 bis 2400	1675	1610	1580	1515	
1470	1430	1345	1310	1270	1250	1195
1185	1150	1060	920	890	870	850
790	770	740	660	630		

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

283(16)	282(100)	236(25)	218(4)	191(30)	190(34)	163(6)	
95(14)	81(8)	71(11)	69(10)	57(20)	55(13)	43(45)	

2-(3-Nitrophenyl)-indol-6-carbonylchlorid (68)



1,2 g (4,2 mmol) **53** wurden nach **A 13** in das Säurechlorid überführt.

Ausb.: 1,1 g = 87,1% d. Th.

(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 215°C (Zers.)

C₁₅H₉ClN₂O₃ (300,70) Ber.(%): C: 59,92 H: 3,02 N: 9,32

Gef.(%): C: 59,89 H: 2,75 N: 9,21

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,25 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-3)

7,66 ("s", 2 H, H-4, H-5)

7,79 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')

8,10 (s, 1 H, H-7)

8,20 (dd, J = 8 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-6')

8,41 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')

8,76 (s, 1 H, H-2')

12,37 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

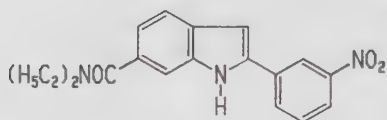
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3345	1730	1670	1610	1570	1515	1475	
1455	1345	1325	1280	1230	1160	1120	
1045	890	875	835	820	810	790	
775	740	685	660				

Massenspektrum (190°C): m/z (rel. Int. %):

302(12)	300(36)	266(19)	265(100)	237(15)	219(20)	191(21)
190(29)	163(10)	96(10)	38(36)	36(90)		

N,N-Diethyl-2-(3-nitrophenyl)-indol-6-carboxamid (75)



0,30 g (1 mmol) **68** wurden nach **A 14** verarbeitet. Das Produkt wurde aus 15 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,30 g = 88,9% d. Th.

(gelbe Kristalle)

Schmp.: 155°C

DC (FM II): hRf = 29

C₁₉H₁₉N₃O₃ (337,38) Ber.(%): C: 67,64 H: 5,68 N: 12,46

Gef.(%): C: 67,24 H: 5,65 N: 12,14

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,20 (t, J = 7 Hz, 6 H, CH₃)
 3,30-3,60 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)
 7,15 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-5)
 7,21 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H-3)
 7,54 (s, 1 H, H-7)
 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-4)
 7,80 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5')
 8,22 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6')
 8,37 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4')
 8,72 (t, J = 2 Hz, 1 H, H-2')
 12,01 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

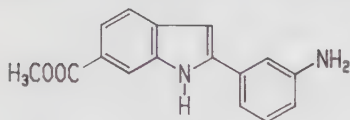
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3290	2980	2930	1605	1565	1520	1475
1450	1430	1380	1340	1320	1290	1245
1230	1215	1170	1080	1070	950	900
890	870	860	830	810	790	750
740	720	710	670	630		

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

337(31)	336(23)	266(19)	265(100)	237(11)	219(31)	191(28)
190(33)	163(11)	42(12)				

Methyl-2-(3-aminophenyl)-indol-6-carboxylat (84)



2,0 g (6,8 mmol) **46**, in 200 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 20 h, H₂-Verbrauch: 0,6 l/theor.: 0,46 l). Das Filtrat wurde zur Trockne

eingengt, der Rückstand aus 25 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 1,3 g = 71,8% d. Th. (hellgraue amorphe Substanz)

Schmp.: 193°C

DC (FM IV): hRf = 50

C₁₆H₁₄N₂O₂ (266,30) Ber.(%): C: 72,17 H: 5,30 N: 10,52

Gef.(%): C: 71,74 H: 5,22 N: 10,61

Äquivalentmasse (ber./gef.): 266,3 / 270,7 (Methode 2)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,91 (s, 3 H, CH₃)

5,29 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,66 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, H-4')

6,86 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-3)

7,07 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, H-6')

7,10 (s, 1 H, H-2')

7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4)

7,67 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-5)

8,11 (s, 1 H, H-7)

11,81 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

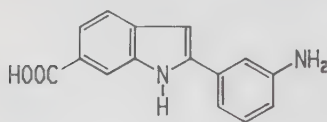
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3405	3360	2940	1695	1615	1590	1500	
1460	1430	1360	1320	1290	1255	1210	
1125	1085	985	875	865	820	775	
740	680						

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

267(25)	266(100)	236(13)	235(78)	222(9)	207(30)	206(13)	
190(9)	180(8)	117(30)	103(39)	93(15)	90(14)	85(8)	
57(22)	43(16)						

2-(3-Aminophenyl)-indol-6-carbonsäure (88)



1,41 g (5 mmol) **53** wurden in 100 ml Methanol suspendiert und nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 1 h, H_2 -Verbrauch: 0,4 l / theor.: 0,34 l). Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt,

der Rückstand wurde aus 100 ml Methanol/ H_2O (1:1) (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 1,0 g = 79,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 250°C

DC (FM II): hR_f = 18

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,28) Ber.(%): C: 71,42 H: 4,80 N: 11,10

Gef.(%): C: 71,05 H: 4,54 N: 11,14

Äquivalentmasse (ber./gef.): 252,3 / 256,2 (Methode 2)

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

- 5,25 (s, 2 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)
- 6,69 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,1 Hz, 1 H, H-4')
- 6,78 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-3)
- 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')
- 7,03 (s, 1 H, H-2')
- 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')
- 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-4, H-5?)
- 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-5, H-4?)
- 8,01 (s, 1 H, H-7)
- 11,74 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)
- 12,40 (s(b), 1 H, COOH, mit D_2O austauschbar)

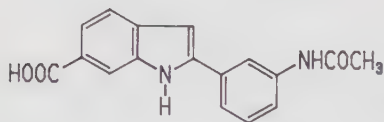
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3375	3310	3230	3100 bis 2500	1670	1610	
1585	1570	1530	1500	1480	1455	1410
1360	1315	1285	1255	1220	1120	1080
960	885	860	830	780	735	680

Massenspektrum (320°C): m/z (rel. Int. %):

253(16)	252(100)	235(18)	208(40)	207(17)	190(5)	180(11)	
152(5)	126(7)	118(10)	103(16)	90(13)	63(12)	44(27)	

2-(3-Acetamidophenyl)-indol-6-carbonsäure (98)



0,76 g (3 mmol) **88** wurden nach **A 12** acetyliert. Das Rohprodukt wurde aus 10 ml Ethanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,50 g = 56,6% d. Th.
(weiße Kristalle)

Schmp.: 280°C

DC (FM III): hRf = 16

C₁₇H₁₄N₂O₃ (294,31) Ber.(%): C: 69,38 H: 4,80 N: 9,52

Gef.(%): C: 69,39 H: 4,77 N: 9,27

Äquivalentmasse (ber./gef.): 294,3 / 295,8 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,11 (s, 3 H, CH₃)

6,91 (d, J = 0,9 Hz, 1 H, H-3)

7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

7,65 ("s", 2 H, H-4, H-5)

8,09 (s, 1 H, H-7)

8,18 (s, 1 H, H-2')

10,13 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)

11,89 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

12,54 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

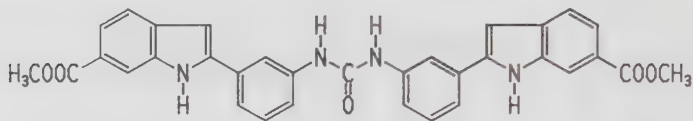
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3350	3200 bis 2700	1690	1610	1590	1570	
1520	1500	1480	1425	1385	1365	1315
1290	1210	1020	970	890	830	785
760	740	685	650			

Massenspektrum (240°C): m/z (rel. Int. %):

295(19)	294(99)	252(90)	235(13)	224(13)	205(9)	179(10)
152(7)	43(100)					

2,2'-(Carbonylbis-(imino-3,1-phenylen))-bis-(indol-6-carbonsäure-methylester) (105)



Die Darstellung erfolgte aus 0,67 g (2,5 mmol) **84** in 10 ml Dimethylformamid nach **A 15** (Reaktionszeit: 4 h).

Ausb.: 0,5 g = 71,6% d. Th. (hellgraue amorphe Substanz)

Schmp.: 295°C

DC (FM IV): hRf = 60

$C_{33}H_{26}N_4O_5$ (558,60) Ber.(%): C: 70,96 H: 4,69 N: 10,03

Gef.(%): C: 70,92 H: 4,76 N: 10,22

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

3,88 (s, 6 H, CH_3)

6,99 (s, 2 H, H-3)

7,46-7,65 (m, 6 H, H-4', H-5', H-6')

7,67 ("s", 4 H, H-4, H-5)

8,12 (s, 4 H, H-7, H-2')

8,97 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D_2O austauschbar)

11,92 (s, 1 H, NH, Indol, mit D_2O austauschbar)

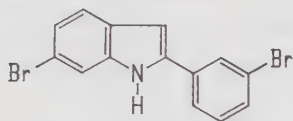
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3330	2945	1695	1640	1610	1560	1525	
1490	1480	1430	1380	1360	1325	1290	
1215	1125	1090	990	875	825	780	
760	690						

Massenspektrum (360°C): m/z (rel. Int. %):

294(41)	280(84)	267(29)	266(100)	261(24)	249(51)	247(32)	
236(25)	235(88)	233(81)	221(23)	207(47)	205(34)	191(20)	
190(27)	117(26)	103(26)	93(21)	44(99)			

6-Brom-2-(3-bromphenyl)-indol (11)



0,9 g (2,4 mmol) **11** wurden nach Literaturvorschrift¹⁸⁾ zum Indol umgesetzt. (Abweichend von **A 2** wurde das feste Hydrazon mit 8 Teilen heißer PPA gemischt und 10 min auf

120-130°C erhitzt.) Die verdünnte PPA wurde zweimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen wurden zur Trockne eingengt. Das braune Rohprodukt (0,55 g = 65,3% d. Th.) wurde aus 2 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 0,20 g = 23,7% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 127°C (Lit.¹⁸⁾: 123-125°C)

DC (FM I): R_f = 75

$C_{14}H_9Br_2N$ (351,05) Ber.(%): C: 47,90 H: 2,58 N: 3,99

Gef.(%): C: 47,41 H: 2,35 N: 3,92

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,07 (s, 1 H, H-3)

7,18 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H, H-5)

7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4)

7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

7,59 (s, 1 H, H-7)

7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

8,12 (s, 1 H, H-2')

11,81 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

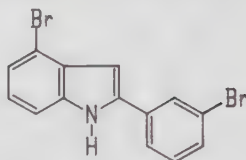
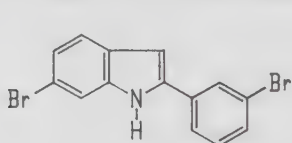
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3405	1595	1560	1530	1470	1415	1340
1320	1300	1225	1175	1070	1050	990
910	860	815	780	770	720	660

Massenspektrum (80°C): m/z (rel. Int. %):

353(44)	351(79)	349(42)	272(11)	270(13)	191(74)	190(51)
164(27)	163(27)	85(88)	83(100)	69(27)	58(53)	48(51)
43(52)						

4- und 6-Brom-2-(3-bromphenyl)-indol (11/12)



Das Filtrat der Umkristallisation von **11** wurde mit 2 ml H₂O versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert. Es erwies sich als ein Gemisch beider Isomeren im Verhältnis 1:1.

Ausb.: 0,25 g = 29,7% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

DC (FM I): hRf = 75 und 61

C₁₄H₉Br₂N (351,05) Ber.(%): C: 47,90 H: 2,58 N: 3,99

Gef.(%): C: 47,93 H: 2,38 N: 3,87

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

Zusätzlich zu den Signalen von **11** wurden für **12** folgende Signale registriert:

7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-3)

7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6)

7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5)

7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-7)

7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

8,19 (t, J = 1,6 Hz, 1 H, H-2')

12,00 (s, 1H, NH, mit D₂O austauschbar)

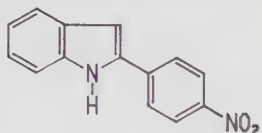
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3430	3405	1600	1560	1530	1475	1445	
1415	1365	1345	1325	1305	1285	1225	
1175	1075	1050	995	950	910	860	
820	785	770	765	740	720	665	

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %):

354(24)	353(51)	352(53)	351(100)	350(28)	349(56)	273(4)	
271(9)	269(5)	191(65)	190(46)	164(26)	163(21)	135(13)	
96(58)	81(27)	63(24)	50(20)	39(14)			

2-(4-Nitrophenyl)-indol (13)



Bei der Darstellung von **13** nach **A 2** war auch nach Variationen der Methode nur eine sehr geringe Ausbeute zu erzielen.

10,0 g (39,2 mmol) **1c**, in 100 ml Toluol gelöst, wurden umgesetzt. Unterhalb einer Temperatur von 110°C trat keine Reaktion ein, bei Erreichen dieser Temperatur war die Reaktion sehr heftig. Der Ansatz wurde sofort in Eiswasser gekühlt und noch 10 min ohne Wärmezufuhr gerührt. Trotzdem enthielt die PPA-Phase nur Zersetzungsprodukte. Die Toluolphase wurde auf 20 ml eingeeengt, das beim Erkalten ausfallende Produkt wurde abgesaugt.

Ausb.: 0,2 g = 2,1% d. Th. (gelbe Kristalle)

Schmp.: 250°C (Lit.¹²): 249-251°C)

DC (FM II): hRf = 81

C₁₄H₁₀N₂O₂ (238,25) Ber.(%): C: 70,58 H: 4,23 N: 11,76

Gef.(%): C: 70,76 H: 4,01 N: 11,37

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,07 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5)

7,20 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-6)

7,23 (s, 1 H, H-3)

7,48 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)

7,64 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4)

8,14 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,36 (d, J = 9 Hz, 2 H)

11,87 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

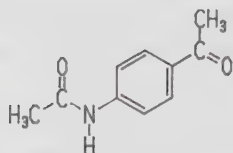
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	1595	1505	1330	1305	1245	1195	
1110	850	805	755	745	690		

Massenspektrum (150°C): m/z (rel. Int. %):

239(10)	238(64)	192(41)	191(33)	190(16)	180(10)	165(19)	
149(8)	92(19)	91(29)	58(23)	43(100)	39(13)		

4-Acetamidoacetophenon (3)



13,5 g (0,1 mol) 4-Aminoacetophenon wurden mit 20 ml Acetanhydrid nach **A 12** umgesetzt. Die Reaktion war nach wenigen Sekunden beendet.

Ausb.: 16,7 g = 94,2% d. Th.

(weiße amorphe Substanz)

Schmp.: 171°C (Lit.¹⁴): 171°C)

DC (FM II): hRf = 26

C₁₀H₁₁NO₂ (177,21) Ber.(%): C: 67,78 H: 6,26 N: 7,90

Gef.(%): C: 67,47 H: 6,18 N: 7,64

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,10 (s, 3 H, CH₃, Amid)

2,53 (s, 3 H, CH₃, Keton)

7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2 H,) AA'BB'-Signal mit

7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2 H)

10,29 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

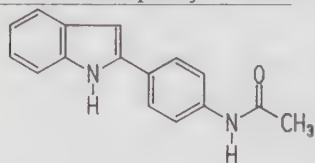
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3290	3260	3180	3110	3040	1670	1590	
1530	1510	1405	1365	1315	1260	1180	
1015	965	955	855	840	755	620	

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

178(9)	177(64)	162(19)	135(50)	121(22)	120(100)	106(10)	
92(37)	77(9)	65(29)	64(16)	63(17)	51(7)	43(87)	

2-(4-Acetamidophenyl)-indol (14)



6,2 g (23,2 mmol) **1d** wurden nach **A 2** in leicht modifizierter Form umgesetzt. Das in Toluol schwerlösliche Hydrazone wurde einer auf 90°C erhitzten PPA-Toluol-Mischung (40 g /

50 ml) zugesetzt. Diese Temperatur und eine Reaktionszeit von 15 min waren für eine vollständige Umsetzung ausreichend. Das Produkt wurde ausschließlich aus der PPA-Phase isoliert und ohne weitere Reinigung zum Amin verseift.

Ausb.: 5,2 g = 89,5% d. Th.

Zur Reindarstellung wurde 1,0 g (4 mmol) **14** aus 40 ml Ethanol umkristallisiert.

Schmp.: 294°C (Lit.⁷⁵): 292°C) (weiße Kristalle)

DC (FM II): $R_f = 21$

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250,30) Ber.(%): C: 76,78 H: 5,64 N: 11,19

Gef.(%): C: 76,55 H: 5,45 N: 11,01

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,08 (s, 3 H, CH₃)
 6,63 (s, 1 H, H-3)
 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-5)
 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-6)
 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7)
 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4)
 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2 H)
 10,08 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)
 11,46 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

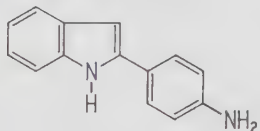
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	3330	3050	1660	1635	1600	1505
1530	1500	1455	1425	1370	1350	1320
1295	1260	1185	1150	1010	840	800
790	750	740	670			

Massenspektrum (240°C): m/z (rel. Int. %):

251(14)	250(80)	209(20)	208(100)	207(30)	190(3)	180(24)
152(8)	117(5)	90(7)	89(7)	77(5)	63(5)	43(52)

2-(4-Aminophenyl)-indol (**91**)



Die Darstellung erfolgte durch Verseifung von 5,0 g (20 mmol) **14** in 80 ml halbkonzentrierter Salzsäure. Der Ansatz wurde 1 h zum Sieden erhitzt, dann mit 150 ml H₂O versetzt und mit konzen-

trierter Ammoniaklösung auf einen pH von 8 gebracht. Das Rohprodukt (3,25 g = 78,1%) wurde abfiltriert und aus 150 ml Ethanol/H₂O 2:1 (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 2,6 g = 63,0% d. Th. (hellviolette Kristalle)

Schmp.: 212°C (Lit.⁸⁾): 214–215°C)

DC (FM II): hRf = 44

C₁₄H₁₂N₂ (208,27) Ber.(%): C: 80,74 H: 5,81 N: 13,45

Gef.(%): C: 80,68 H: 5,60 N: 13,14

Äquivalentmasse (ber./gef.): 208,3 / 208,3 (Methode 2)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,32 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)
6,60 (s, 1 H, H-3)
6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2 H)
6,99 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-5)
7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-6)
7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7)
7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4)
11,21 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

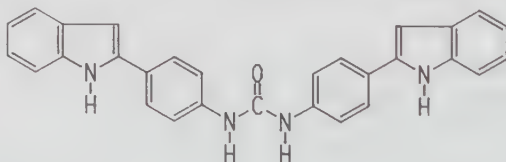
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3390	3320	1620	1610	1550	1500	1460	
1445	1410	1350	1300	1270	1230	1190	
1010	930	840	830	785	755	680	
630	610						

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

209(48)	208(100)	207(40)	206(8)	190(6)	181(10)	180(45)	
165(5)	152(12)	117(9)	104(54)	103(16)	90(42)	89(38)	
77(20)	63(23)	51(12)	39(22)				

2,2'-(Carbonylbis-(imino-4,1-phenylen))-bisindol (103)



2,08 g (10 mmol) **91** und 0,81 g (5 mmol) N,N'-Carbonylbisimidazol, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, wurden nach **A 15** umgesetzt (Reaktionszeit: 20 h).

Das Rohprodukt (2,0 g = 90,4%), das noch etwas Edukt enthielt,

wurde aus 10 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 1,4 g = 63,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: >300°C

DC (FM II): hRf = 22

C₂₉H₂₂N₄O (442,53) Ber.(%): C: 78,71 H: 5,01 N: 12,66

Gef.(%): C: 78,41 H: 4,70 N: 12,51

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ/ppm:

6,83 (s, 2 H, H-3)

7,01 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-5)

7,10 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-6)

7,41 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H-7)

7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, H-4)

7,61 (d, J = 8,5 Hz, 4 H) AA'BB'-Signal mit

7,83 (d, J = 8,5 Hz, 4 H)

8,91 (s, 2 H, NH, Harnstoff, mit D₂O austauschbar)

11,47 (s, 2 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

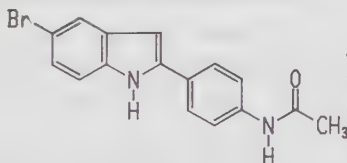
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	3310	3050	1650	1600	1550	1500	
1450	1425	1350	1320	1300	1280	1250	
1185	835	790	750	735			

Massenspektrum (340°C): m/z (rel. Int. %):

442(1)	235(100)	210(18)	209(100)	208(16)	207(17)	181(18)	
117(18)	105(19)	91(18)	90(19)	76(11)	63(9)		

2-(4-Acetamidophenyl)-5-bromindol (15)



5,0 g (14,4 mmol) **1j** wurden nach **A 2** zum Indol cyclisiert. Die bei der Darstellung des entsprechenden, im Benzolring unsubstituierten Derivates **14** beschriebenen Variationen der

Methode (Zugabe des Hydrazons als Festsubstanz zur PPA-Toluol-Mischung, Temperatur 90-100°C) erwiesen sich auch hier als günstiger. Reaktionszeit: 30 min. Das Produkt wurde - wie **14** - ausschließlich aus der PPA-Phase isoliert und durch Waschen mit 100 ml Ethanol gereinigt.

Ausb.: 3,8 g = 80,2% d. Th. (grünlichweiße amorphe Substanz)

Schmp.: 303°C

DC (FM II): hRf = 23

$C_{16}H_{13}BrN_2O$ (329,20) Ber.(%): C: 58,38 H: 3,98 N: 8,51

Gef.(%): C: 58,22 H: 3,76 N: 8,41

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

2,63 (s, 3 H, CH_3)

6,84 (d, J = 1 Hz, 1 H, H-3)

7,22 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6)

7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,73 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,83 (d, J = 9 Hz, 2 H)

7,72 (d, J = 2 Hz, 1 H, H-4)

10,13 (s, 1 H, NH, Amid, mit D_2O austauschbar)

11,65 (s, 1 H, NH, Indol, mit D_2O austauschbar)

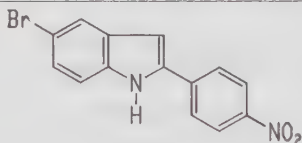
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3400	3300	2930	1665	1595	1550	1520
1505	1470	1455	1445	1420	1370	1330
1310	1280	1255	1185	1115	1050	905
870	830	800	790	625		

Massenspektrum (280°C): m/z (rel. Int. %):

331(19)	330(100)	329(22)	328(99)	289(17)	288(77)	287(31)
286(79)	207(20)	206(18)	205(17)	190(5)	179(10)	178(11)
152(7)	93(7)	43(39)				

5-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (16)



31,7 g (95 mmol) **1k** wurden - wegen der sehr heftigen und schlecht zu kontrollierenden Reaktion in zwei Portionen - nach **A 2** zum Indol cyclisiert. Abweichend wurde eine

Suspension des in Toluol schwerlöslichen Hydrazons eingesetzt. Nach etwa 3 min (Temperatur: 115°C) setzte die Reaktion sehr plötzlich ein. Der Ansatz wurde ohne weitere Wärmezufuhr noch 10 min gerührt. 2,0 g reines Produkt fielen beim Einengen der vereinigten Toluolphasen an. Aus den verdünnten PPA-Phasen, grünscharzen, sehr feinen, nicht filtrierbaren Suspensionen, wurde das Produkt durch kontinuierliche Extraktion mit jeweils 700 ml Ether über 7 h isoliert. Die vereinigten Etherphasen wurden filtriert, mit H_2O

gewaschen und zur Trockne eingeengt. Der hellbraune Rückstand wurde fünfmal mit je 100 ml heißem Toluol extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausb.: 17,2 g = 57,1% d. Th. (orange amorphe Substanz)

Schmp.: 243°C

DC (FM II): hRf = 86

$C_{14}H_9BrN_2O_2$ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 52,79 H: 2,60 N: 8,92

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,21 (s, 1 H, H-3)

7,31 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,83 (s, 1 H, H-4)

8,14 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,36 (d, J = 9 Hz, 2 H)

12,08 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

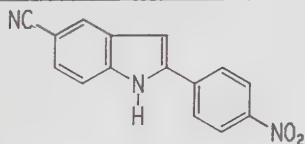
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3390	3060	1595	1530	1500	1460	1440
1420	1380	1340	1320	1290	1250	1190
1175	1110	1045	905	845	790	750
725	710	685	665			

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

318(11)	317(78)	316(13)	315(76)	287(9)	285(10)	271(17)
269(18)	191(100)	190(49)	164(23)	163(21)	95(18)	69(14)
56(11)	42(9)					

5-Cyano-2-(4-nitrophenyl)-indol (34)



17,1 g (53,9 mmol) **16** wurden nach **A 3** umgesetzt (Reaktionszeit: 7,5 h). Zur Weiterverarbeitung wurde das Rohprodukt verwendet.

Ausb.: 13,3 g = 93,7% d. Th.

Die Reindarstellung erfolgte durch SC:

2,0 g Substanz wurden in 20 ml Essigester suspendiert, auf eine mit 20 g Kieselgel gefüllte Säule aufgetragen und mit 1 l Toluol/Essigester 1:1 eluiert. Die ersten 100 ml Eluat enthielten angereichert Edukt und wurden verworfen. Das restliche Eluat wurde auf 50 ml

eingengt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus 100 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 1,0 g = 50% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: 286°C

DC (FM II): hRf = 58

C₁₅H₉N₃O₂ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,34 H: 2,98 N: 15,97

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,35 (s, 1 H, H-3)

7,53 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

8,17 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,36 (d, J = 9 Hz, 2 H)

8,18 (s, 1 H, H-4)

12,42 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

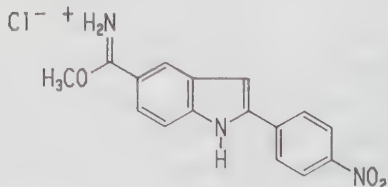
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3300	2220	1595	1500	1465	1430	1325
1300	1265	1205	1100	890	850	800
755	740	680	615			

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

264(18)	263(100)	233(22)	217(57)	216(47)	215(18)	205(16)
190(41)	164(8)					

2-(4-Nitrophenyl)-indol-5-carboximidsäuremethylester- hydrochlorid (41)



11,3 g (42,9 mmol) **34**, in 125 ml Chloroform suspendiert, wurden nach **A 5** umgesetzt (Reaktionszeit: 5 Tage).

Ausb.: 13,7 g = 96,3% d. Th.

(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM II): hRf = 0

C₁₆H₁₄ClN₃O₃ (331,76) Ber.(%): C: 57,93 H: 4,25 N: 12,67

Gef.(%): C: 57,73 H: 4,52 N: 12,52

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

4,35 (s, 3 H, CH_3)
 7,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H, H-3)
 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H, H-7)
 7,94 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1 H, H-6)
 8,25 (d, $J = 9$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,36 (d, $J = 9$ Hz, 2 H)
 8,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H, H-4)
 11,07 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 11,89 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 12,87 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

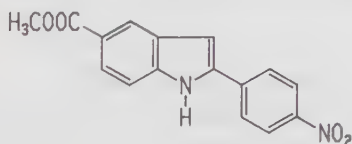
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3390	3280 bis 2900	1685	1615	1600	1570	
1530	1510	1495	1450	1410	1390	1340
1285	1210	1190	1160	1110	1070	950
920	910	855	820	800	770	745
710	690	645				

Massenspektrum (300°C): m/z (rel. Int. %):

295(15)	281(100)	266(18)	265(86)	263(25)	237(16)	219(20)
217(16)	207(13)	191(51)	190(61)	164(20)	163(22)	63(12)

Methyl-2-(4-nitrophenyl)-indol-5-carboxylat (48)



13,5 g (40,7 mmol) **41** wurden nach **A 6** hydrolysiert. Das Rohprodukt (10,7 g = 88,7%) wurde aus 75 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 9,5 g = 78,8% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

DC (FM II): $\text{hRf} = 70$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,44 H: 3,86 N: 9,65

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

3,87 (s, 3 H, CH_3)
 7,38 (s, 1 H, H-3)
 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-7)

7,83 (dd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
 8,16 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,36 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H)
 8,33 (s, 1 H, H-4)
 12,26 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

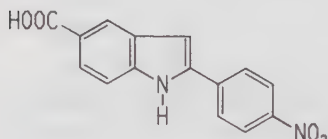
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3360	2950	1680	1660	1600	1595	1500	
1425	1335	1300	1290	1270	1255	1190	
1175	1110	1090	980	890	850	845	
820	790	770	750	685			

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

297(18)	296(100)	266(26)	265(70)	250(13)	237(15)	219(15)	
207(9)	191(34)	190(28)	163(9)	95(18)	82(11)	50(24)	

2-(4-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäure (55)



2,96 g (10 mmol) **48** und 8,0 g Lithiumiodid in 30 ml Dimethylformamid wurden nach **A 8** umgesetzt (Reaktionszeit: 24 h). Das Rohprodukt (2,7 g = 95,7%) wurde aus 10 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 2,5 g = 88,6% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

DC (FM III): $hR_f = 56$

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,70 H: 3,28 N: 10,19

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

7,39 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-3)
 7,55 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)
 7,83 (dd, $J = 8,5 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
 8,18 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,37 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 H)
 8,32 (s, 1 H, H-4)
 12,25 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)
 12,56 (s, 1 H, COOH, mit D_2O austauschbar)

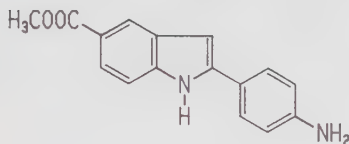
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3395	3100 bis 2500	1670	1610	1595	1550
1505	1470	1460	1430	1415	1330
1185	1130	1110	910	850	800
775	755	710	690	670	630

Massenspektrum (210°C): m/z (rel. Int. %):

283(17)	282(100)	252(9)	236(24)	191(26)	190(18)	165(7)
---------	----------	--------	---------	---------	---------	--------

Methyl-2-(4-aminophenyl)-indol-5-carboxylat (85)



2,1 g (7,1 mmol) **48** wurden in 200 ml Methanol suspendiert und nach **A 11** hydriert (Wasserstoffverbrauch: 0,6 l/theor.: 0,48 l, Reaktionszeit: 16 h). Das Filtrat wurde

zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wurde aus 50 ml Ethanol/ H_2O (1:1) umkristallisiert.

Ausb.: 1,5 g = 79,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 215°C

DC (FM II): $h_{\text{Rf}} = 40$

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266,30) Ber.(%): C: 72,17 H: 5,30 N: 10,52

Gef.(%): C: 71,96 H: 5,17 N: 10,57

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

3,84 (s, 3 H, CH_3)

5,38 (s, 2 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)

6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

6,72 (s, 1 H, H-3)

7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H-7)

7,65 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1 H, H-6)

8,12 (s, 1 H, H-4)

11,62 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

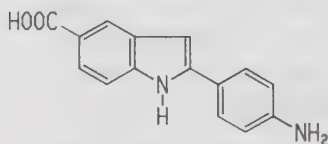
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3420	3375	3015	2940	1680	1610	1590
1505	1455	1440	1430	1410	1360	1325
1300	1285	1255	1190	1175	1130	1095
990	905	830	765	665	620	

Massenspektrum (170°C): m/z (rel. Int. %):

| 267(18) | 266(100) | 235(30) | 207(42) | 190(3) | 180(4) | 117(24) |
| 103(34) | 89(12) | 76(9) | 38(29) | 36(72) |

2-(4-Aminophenyl)-indol-5-carbonsäure (89)



1,5 g (5,3 mmol) **55**, in 150 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 10 h, H₂-Verbrauch: 0,5 l/ theor.: 0,36 l). Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt,

der Rückstand wurde aus 100 ml Ethanol/H₂O (1:1) (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,9 g = 67,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 285°C (Zers.)

DC (FM II): hRf = 32

C₁₅H₁₂N₂O₂ (252,28) Ber.(%): C: 71,42 H: 4,80 N: 11,10

Gef.(%): C: 71,68 H: 4,63 N: 11,13

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

5,39 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2 H)

6,75 (s, 1 H, H-3)

7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,68 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, H-6)

8,14 (s, 1 H, H-4)

11,57 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

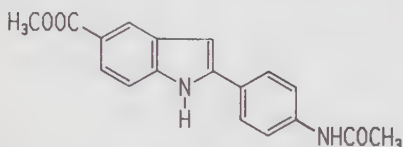
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3430	3375	3280	3000 bis 2400	1670	1610	
1500	1465	1450	1440	1350	1305	1280
1245	1175	1125	1090	940	900	830
795	770	745	715	665	640	

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

253(24)	252(100)	208(12)	207(42)	206(18)	205(15)	191(7)
180(20)	152(13)	103(12)	93(17)	90(13)	77(11)	63(18)
58(18)	43(22)	41(14)				

Methyl-2-(4-acetamidophenyl)-indol-5-carboxylat (99)



0,1 g (0,38 mmol) **85** wurden nach **A 12** acetyliert.

Ausb.: 0,10 g = 86,3% d. Th.
(weiße amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM IV): $R_f = 33$

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,34) Ber.(%): C: 70,12 H: 5,23 N: 9,09

Gef.(%): C: 69,95 H: 5,07 N: 9,12

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ /ppm:

- 2,09 (s, 3 H, CH_3 , Amid)
- 3,86 (s, 3 H, CH_3 , Ester)
- 7,00 (s, 1 H, H-3)
- 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H, H-7)
- 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
- 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)
- 7,76 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1 H, H-6)
- 8,25 (s, 1 H, H-4)
- 10,12 (s, 1 H, NH, Amid, mit D_2O austauschbar)
- 11,87 (s, 1 H, NH, Indol, mit D_2O austauschbar)

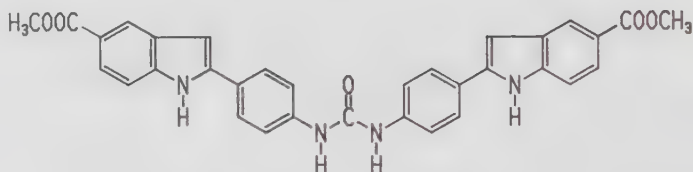
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3340	2945	1685	1665	1610	1580	1555	
1510	1450	1430	1355	1325	1290	1255	
1195	1180	1135	1120	1095	1015	990	
900	835	795	770	740	670		

Massenspektrum (340°C): m/z (rel. Int. %):

309(21)	308(93)	267(15)	266(67)	265(26)	235(12)	207(26)	
206(27)	205(19)	191(7)	179(9)	178(9)	43(100)		

2,2'-(Carbonylbis-(imino-4,1-phenylen))-bis-(indol-5-carbonsäure-methylester) (106)



Die Darstellung erfolgte nach **A 15** aus 1,07 g (4 mmol) **85** (Reaktionszeit: 4 h).

Ausb.: 1,0 g = 89,5% d. Th. (schwachrosa amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM IV): hRf = 54

$C_{33}H_{26}N_4O_5$ (558,60) Ber.(%): C: 70,96 H: 4,69 N: 10,03

Gef.(%): C: 70,44 H: 4,38 N: 9,96

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

3,88 (s, 6 H, CH_3)

7,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 2 H, H-3)

7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H, H-7)

7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 4 H) AA'BB'-Signal mit

7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 4 H)

7,75 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 2 H, H-6)

8,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 2 H, H-4)

8,98 (s, 2 H, NH, Harnstoff) mit D_2O Niederschlagsbildung

11,88 (s, 2 H, NH, Indol)

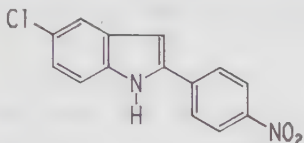
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3330	2945	1685	1655	1610	1585	1550
1520	1500	1455	1430	1355	1325	1290
1260	1240	1195	1180	1130	1095	990
900	840	830	790	785	765	740
675	630					

Massenspektrum (310°C): m/z (rel. Int. %):

293(19)	292(91)	267(24)	266(100)	261(48)	235(31)	233(28)
207(40)	206(18)	191(17)	190(13)	177(10)	152(11)	130(10)
117(12)	103(10)	93(15)				

5-Chlor-2-(4-nitrophenyl)-indol (17)



1,0 g (3,45 mmol) **11**, in 20 ml Toluol gelöst, wurden nach **A 2** zum Indol umgesetzt (Reaktionszeit: 20 min). 0,15 g Reinsubstanz wurden beim Einengen der Toluolphase gewonnen.

Das aus der PPA-Phase isolierte Rohprodukt wurde aus 20 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,65 g = 69,1% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: 246°C

DC (FM II): R_f = 82

$C_{14}H_9ClN_2O_2$ (272,69) Ber.(%): C: 61,67 H: 3,33 N: 10,27

Gef.(%): C: 61,84 H: 2,95 N: 10,03

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,20 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H-6)

7,22 (s, 1 H, H-3)

7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-7)

7,68 (d, J = 2 Hz, 1 H, H-4)

8,24 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,36 (d, J = 9 Hz, 2 H)

12,05 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

IR-Spektrum (cm^{-1}):

3370	1595	1535	1500	1460	1440	1425	
1335	1320	1290	1250	1180	1110	1060	
915	840	790	780	750	730	690	

Massenspektrum (90°C): m/z (rel. Int. %):

274(29)	273(15)	272(90)	244(6)	242(17)	228(10)	226(31)	
192(16)	191(100)	164(21)	163(24)	95(10)	91(17)	44(57)	
43(25)	39(11)	38(13)	36(38)				

6- und 4-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (18/19)

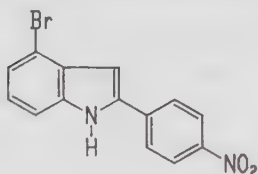
30,0 g (89,8 mmol) **1m** wurden nach **A 2** cyclisiert. Abweichend wurde das in Toluol schwerlösliche Hydrazon portionsweise der erhitzten PPA/Toluol-Mischung zugegeben. Nach 5 min und Erreichen einer Temperatur von 115-120°C trat heftige Reaktion ein. Der Ansatz wurde ohne Wärmezufuhr noch 25 min gerührt, wobei diese Tempera-

tur durch weitere Zugabe von Hydrazon aufrecht erhalten wurde. Aus der Toluolphase wurden die einzelnen Isomeren isoliert (insgesamt 1,4 g (a), s.u.).

Die verdünnte PPA-Phase wurde mit 1 l Ether 8 h kontinuierlich extrahiert. Die Etherlösung wurde mit H₂O gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Als Rückstand verblieben 18,6 g Isomerengemisch im Verhältnis 1:1 (b).

Ausb. (a+b): 20,0 g = 70,2% d. Th.

4-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (19)



Aus der Toluolphase der Indoldarstellung mit **1m** fiel beim Erkalten zunächst fast reines **19** aus. Durch Umkristallisation aus 20 ml Eisessig konnten Reste des 6-Bromisomers **18** entfernt werden.

Ausb.: 0,95 g (rote Kristalle)

Schmp.: 287°C

DC (FM II): hRf = 66

C₁₄H₉BrN₂O₂ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 52,94 H: 2,52 N: 8,83

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6)

7,23 (d, J = 2 Hz, 1 H, H-3)

7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5)

7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-7)

8,26 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,42 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

12,34 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

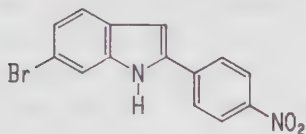
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3340	1600	1570	1540	1500	1420	1330	
1310	1255	1190	1180	1135	1110	915	
855	850	805	770	750	720	690	

Massenspektrum (130°C): m/z (rel. Int. %):

319(18)	318(100)	317(18)	316(94)	288(13)	286(10)	272(26)	
270(23)	191(97)	190(42)	164(16)	163(16)	96(21)	91(12)	

6-Brom-2-(4-nitrophenyl)-indol (18)



Das Toluolfiltrat bei der Isolierung von **19** wurde auf die Hälfte seines Volumens eingengt.

Es kristallisierte reines **18** aus.

Ausb.: 0,45 g (orange Kristalle)

Schmp.: 200°C

DC (FM II): hRf = 77

C₁₄H₉BrN₂O₂ (317,15) Ber.(%): C: 53,02 H: 2,86 N: 8,83

Gef.(%): C: 52,82 H: 2,48 N: 8,95

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,25 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-5)

7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, H-3)

7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H-4)

7,67 (s, 1 H, H-7)

8,17 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,39 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

12,11 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3435	1595	1535	1500	1335	1315	1300	
1225	1190	1110	1050	910	850	815	
750	740	690	660				

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

319(17)	318(100)	317(17)	316(96)	288(7)	286(7)	272(20)	
270(22)	191(73)	190(39)	164(17)	163(15)	96(17)		

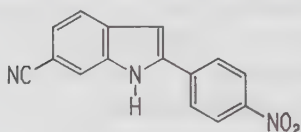
6- und 4-Cyano-2-(4-nitrophenyl)-indol (35/36)

18,5 g (58,3 mmol) des Isomerengemisches von **18** und **19** (1:1) wurden nach **A 3** weiterverarbeitet (Reaktionszeit: 6 h).

Das Rohprodukt wurde zur Darstellung der in 6-Stellung substituierten Folgeprodukte verwendet.

Ausb.: 14,8 g = 96,4% d.Th.

6-Cyano-2-(4-nitrophenyl)-indol (35)



0,41 g (1,3 mmol) **18** wurden nach **A 3** weiterverarbeitet. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Toluol/Essigester 1:1 aufgenommen, es wurde von wenig ungelöster Substanz abfiltriert und

das Filtrat auf 10 ml eingeeengt. Das ausgefallene Produkt wurde aus 10 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,20 g = 58,4% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: 256°C

DC (FM II): hRf = 65

C₁₅H₉N₃O₂ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,11 H: 2,93 N: 16,19

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,36 (s, 1 H, H-3)

7,41 (dd, J = 8,2 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-5)

7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, H-4)

7,94 (s, 1 H, H-7)

8,20 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,38 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

12,44 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

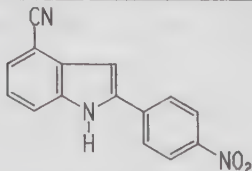
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3300	2220	1615	1595	1510	1450	1330
1265	1195	1140	1105	850	820	755
740	690	625				

Massenspektrum (210°C): m/z (rel. Int. %):

264(19)	263(100)	233(19)	217(60)	216(47)	205(17)	190(41)
164(8)	63(15)	50(17)	39(12)			

4-Cyano 2-(4-nitrophenyl)-indol (36)



0,9 g (2,8 mmol) **19** wurden nach **A 3** umgesetzt (Reaktionszeit: 6 h). Das Rohprodukt wurde in 100 ml Toluol/Essigester 1:1 erhitzt, es wurde heiß von einem schwarzen Rückstand abfil-

triert. Das beim Erkalten im Filtrat ausgefallene Produkt wurde aus

5 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 0,50 g = 67,8% d. Th. (gelbe Kristalle)

Schmp.: 285°C

DC (FM II): hRf = 57

$C_{15}H_9N_3O_2$ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,11 H: 2,96 N: 15,92

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6)

7,41 (s, 1 H, H-3)

7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5)

7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-7)

8,26 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,36 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

12,49 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

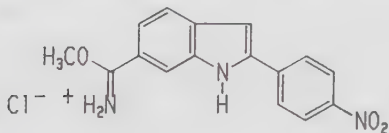
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3275	2225	1595	1510	1480	1440	1430
1330	1290	1275	1235	1195	1160	1110
930	850	805	785	775	755	730
685	620					

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

264(19)	263(100)	233(36)	217(61)	216(49)	205(23)	191(16)
190(47)	164(10)	163(13)	119(11)	69(30)	57(28)	43(20)

2-(4-Nitrophenyl)-indol-6-carboximidsäuremethylester- hydrochlorid (42)



0,40 g (1,5 mmol) **35**, in 5 ml Chloroform suspendiert, wurden nach **A 5** umgesetzt (Reaktionszeit: 20 h).

Ausb.: 0,50 g = 99,8% d. Th.
(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 245°C (Zers.)

DC (FM II): hRf = 0

$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ (331,76) Ber.(%): C: 57,93 H: 4,25 N: 12,67

Gef.(%): C: 57,02 H: 4,12 N: 12,84

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

4,36 (s, 3 H, CH_3)
 7,40 (s, 1 H, H-3)
 7,85 ("s", 2 H, H-4, H-5)
 8,28 (d, $J = 9$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,40 (d, $J = 9$ Hz, 2 H)
 8,38 (s, 1 H, H-7)
 11,08 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 11,88 (s, 1 H, $=\text{NH}_2^+$, mit D_2O austauschbar)
 12,88 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

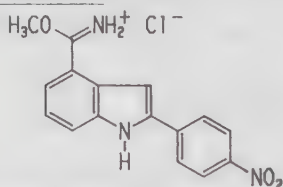
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3180	3020	2960	1680	1620	1600	1565
1510	1460	1440	1395	1370	1340	1260
1190	1140	1110	1060	885	850	820
760	750	680	665			

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

295(9)	281(10)	264(35)	263(100)	233(21)	217(51)	216(48)
215(20)	205(19)	190(36)	163(7)			

2-(4-Nitrophenyl)-indol-4-carboximidsäuremethylester- hydrochlorid (43)



0,4 g (1,5 mmol) **36** wurden nach **A 5** umgesetzt.

Reaktionszeit: 4 Tage

Ausb.: 0,30 g = 60,3% d. Th.

(hellrote amorphe Substanz)

Schmp.: 156°C - Verfestigung - 275°C

DC (FM II): $\text{hRf} = 0$

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (331,76) Ber.(%): C: 57,93 H: 4,25 N: 12,67

Gef.(%): C: 57,60 H: 4,21 N: 12,87

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

4,49 (s, 3 H, CH_3)
 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-6)
 7,61 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H, H-3)
 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-5, H-7?)
 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H, H-7, H-5?)

8,34 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,42 (d, J = 9 Hz, 2 H)
 11,30 (s(b), 1 H, =NH₂⁺, mit D₂O austauschbar)
 11,84 (s(b), 1 H, =NH₂⁺, mit D₂O austauschbar)
 12,83 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

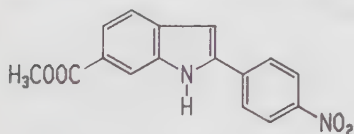
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3360	3240 bis 2700	1675	1595	1510	1465
1440	1390	1340	1295	1270	1220
1165	1110	1080	1050	1005	930
855	790	755	725	700	695

Massenspektrum (300°C): m/z (rel. Int. %):

295(1)	294(7)	281(48)	280(100)	265(30)	264(100)	251(51)
242(21)	236(49)	234(20)	217(22)	216(34)	215(21)	207(39)
192(63)	191(98)	190(98)	177(30)	165(52)	164(58)	163(66)
95(97)	82(52)	63(38)	44(41)			

Methyl-2-(4-nitrophenyl)-indol-6-carboxylat (49)



14,5 g (55,1 mmol) Isomerenge-
 misch aus **35** und **36** (1:1)
 wurden nach **A 5** in die Carb-
 oximidsäureester-hydrochloride
 überführt (Reaktionszeit: 24 h).

Die Reaktionslösung wurde zunächst nur mit der Hälfte ihres Volumens an Aceton versetzt, dabei fiel überwiegend das schwerer lösliche 6-substituierte Derivat aus.

Ausb.: 5,7 g = 31,2% d. Th.

Dieses wurde nach **A 6** hydrolisiert. Das Rohprodukt enthielt noch etwa 10% des 4-Isomers **50**, die durch Umkristallisation aus 50 ml Dimethylformamid entfernt wurden.

Ausb.: 2,95 g = 56,9% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: > 300°C

DC (FM II): hRf = 68

C₁₆H₁₂N₂O₄ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,48 H: 3,89 N: 9,85

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,91 (s, 3 H, CH₃)
 7,35 (s, 1 H, H-3)
 7,70 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,3 Hz, 1 H, H-5)
 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4)
 8,13 (s 1 H, H-7)
 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)
 12,24 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

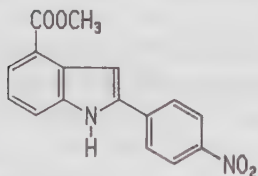
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3320	1685	1620	1595	1500	1430	1345
1330	1300	1225	1205	1110	1090	970
890	850	835	795	760	740	690

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

297(19)	296(100)	266(13)	265(52)	250(11)	219(15)	191(22)
190(17)	163(5)	96(10)				

Methyl-2-(4-nitrophenyl)-indol-4-carboxylat (50)



0,25 g (0,75 mmol) **43** wurden nach **A 6** hydrolysiert. Das Produkt wurde aus 10 ml Methanol umkristallisiert.
 Ausb.: 0,15 g = 67,5% d. Th.
 (orange Kristalle)

Schmp.: 272°C

DC (FM II): hRf = 68

C₁₆H₁₂N₂O₄ (296,29) Ber.(%): C: 64,86 H: 4,08 N: 9,46

Gef.(%): C: 64,50 H: 3,91 N: 9,49

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,95 (s, 3 H, CH₃)
 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6)
 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, H-3)
 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5, H-7?)
 7,78 (dd, J = 7,8 Hz, J = 0,7 Hz, 1 H, H-7, H-5?)
 8,18 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,35 (d, J = 9 Hz, 2 H)
 12,25 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

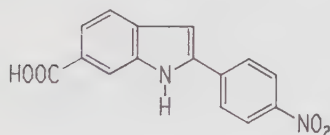
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3390	2945	1705	1600	1510	1500	1480	
1440	1330	1300	1290	1270	1240	1200	
1175	1145	1110	1050	1025	925	860	
845	800	755	730	720	690	665	

Massenspektrum (270°C): m/z (rel. Int. %):

297(19)	296(100)	266(19)	265(38)	250(12)	238(13)	237(13)	
219(14)	207(11)	191(43)	190(56)	164(16)	163(19)	96(10)	

2-(4-Nitrophenyl)-indol-6-carbonsäure (56)



1,7 g (5,7 mmol) **49** und 7,5 g Lithiumiodid in 40 ml Dimethylformamid wurden nach **A 8** umgesetzt (Reaktionszeit: 19 h). Das Rohprodukt wurde aus 10 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 1,35 g = 83,9% d. Th. (orange Kristalle)

Schmp.: > 300°C

DC (FM III): hRf = 54

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,43 H: 3,22 N: 9,96

Äquivalentmasse (ber./gef.): 282,3 / 281,5 (Methode 1)

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,33	(s, 1 H, H-3)
7,70	("s", 2 H, H-4, H-5)
8,12	(s, 1 H, H-7)
8,20	(d, J = 8,8 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
8,40	(d, J = 8,8 Hz, 2 H)
12,23	(s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)
12,71	(s, 1 H, COOH, mit D_2O austauschbar)

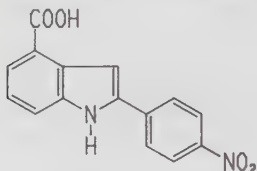
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3420	3100 bis 2400	1675	1620	1595	1570	
1505	1410	1340	1320	1285	1225	1110
945	850	835	800	760	740	690

Massenspektrum (280°C): m/z (rel. Int. %):

| 283(16) | 282(100) | 252(12) | 236(20) | 191(42) | 190(28) | 163(10) |

2-(4-Nitrophenyl)-indol-4-carbonsäure (57)



0,10 g (0,34 mmol) **50** wurden mit 1 g Lithiumiodid nach **A 8** umgesetzt (Reaktionszeit: 20 h).

Ausb.: 80 mg = 83,4% d. Th.

(orange amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM III): hRf = 65

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,77 H: 3,26 N: 10,16

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H, H-6)

7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3)

7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-5, H-7?)

7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-7, H-5?)

8,15 (d, J = 8,9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H)

12,18 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

12,80 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

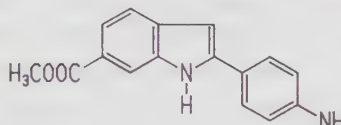
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3485	3140 bis 2500	1670	1610	1595	1580
1540	1500	1480	1430	1330	1310
1250	1195	1150	1110	1060	935
800	755	715	690	665	630

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

| 283(20) | 282(100) | 252(12) | 236(18) | 224(7) | 191(27) | 190(31) |
| 180(7) | 163(9) | 152(5) | 44(4) |

Methyl-2-(4-aminophenyl)-indol-6-carboxylat (86)



1,0 g (3,4 mmol) **49**, in 100 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** reduziert (Reaktionszeit: 8 h/
H₂-Verbrauch: 0,25 l/theor.: 0,23 l).

Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt und aus 30 ml Methanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,7 g = 77,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 233°C

DC (FM II): hRf = 49

C₁₆H₁₄N₂O₂ (266,30) Ber.(%): C: 72,17 H: 5,30 N: 10,52

Gef.(%): C: 71,86 H: 5,13 N: 10,51

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

3,85 (s, 3 H, CH₃)

5,46 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

6,72 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, H-3)

7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4)

7,59 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-5)

7,98 (s, 1 H, H-7)

11,59 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

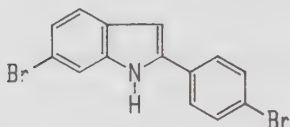
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3470	3450	3430	3375	1695	1635	1605
1495	1450	1440	1380	1360	1320	1285
1230	1210	1190	1120	1090	975	890
830	790	760	740	720	670	

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

267(18)	266(100)	235(39)	207(34)	190(10)	180(10)	152(10)
118(17)	103(21)	90(16)	77(10)			

6-Brom-2-(4-bromphenyl)-indol (20)



1,0 g (2,7 mmol) **1n** wurden nach Literaturvorschrift¹⁸⁾ zum Indol umgesetzt (s. **11**). Die verdünnte Reaktionslösung wurde filtriert und das Rohprodukt aus 20 ml Benzol/Cyclohexan 1:1 umkristallisiert.

Ausb.: 0,35 g = 36,9% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 192°C (Lit.¹⁸⁾: 193-194°C)

DC (FM II): R_f = 82

$C_{14}H_9Br_2N$ (351,05) Ber.(%): C: 47,90 H: 2,58 N: 3,99

Gef.(%): C: 47,71 H: 2,34 N: 4,02

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ /ppm:

7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3)

7,20 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-5)

7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H-4)

7,61 (s, 1 H, H-7)

7,74 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

11,80 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

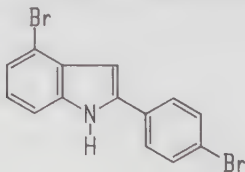
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3375	1600	1560	1530	1475	1440	1405	
1340	1295	1220	1070	1050	1005	910	
860	810	780	740	705	665		

Massenspektrum (90°C): m/z (rel. Int. %):

353(50)	352(17)	351(100)	349(51)	272(8)	270(9)	245(4)	
243(4)	191(45)	190(31)	164(15)	163(14)	95(31)	81(14)	

4-Brom-2-(4-bromphenyl)-indol (21)



Das Filtrat der Umkristallisation von **20** wurde zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand, ein bräunlichgelbes Öl, wurde aus 2 ml Ether/Ligroin 1:1 umkristallisiert.

Ausb.: 50 mg = 5,3% d. Th.

(hellgelbe Kristalle)

Schmp.: 108°C

DC (FM II): hRf = 71

C₁₄H₉Br₂N (351,05) Ber.(%): C: 47,90 H: 2,58 N: 3,99

Gef.(%): C: 48,28 H: 2,35 N: 4,03

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

6,94 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, H-3)

7,07 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-6)

7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-5)

7,44 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)

7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

12,00 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

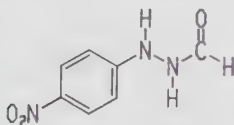
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	1565	1475	1425	1325	1285	1240	
1180	1130	1075	1005	910	820	785	
780	760	750	715				

Massenspektrum (40°C): m/z (rel. Int. %):

353(51)	351(100)	349(53)	272(6)	270(6)	191(37)	190(24)	
175(12)	163(10)	96(29)	82(11)				

N-Formyl-N'-(4-nitrophenyl)-hydrazin (28)



28 wurde bei dem Versuch⁹⁰⁾, 5-Nitro-substituierte Indole direkt durch Cyclisierung entsprechender Hydrazone in ethanolischer Ameisensäure darzustellen, als einziges Produkt isoliert.

1,0 g (3 mmol) **1s** wurden in je 10 ml Ethanol und Ameisensäure und 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rückfluß auf 110°C erhitzt. Nach 8 h war im DC ein einheitliches Produkt neben wenig Edukt nachweisbar. Der Ansatz wurde mit 30 ml H₂O verdünnt und die Tetrachlorkohlenstoffphase, die nur Edukt enthielt, abgetrennt. Die wässrige Phase wurde auf 30 ml eingengt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und durch Waschen mit 15 ml Chloroform von Hydrasonresten befreit.

Ausb.: 0,30 g = 55,2% d. Th. (hellgelbe amorphe Substanz)

Das gleiche Produkt entstand bei der Umsetzung von 0,84 g (3 mmol) **1t** nach obiger Vorschrift. Ausb.: 0,20 g = 36,8% d. Th.

Schmp.: 185°C (Lit.⁴⁴): 182°C)

DC (FM II): hRf = 13

C₇H₇N₃O₃ (181,15) Ber.(%): C: 46,41 H: 3,90 N: 23,20

Gef.(%): C: 46,41 H: 3,71 N: 23,07

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

6,80 (d, J = 9,2 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,11 (d, J = 9,2 Hz, 2 H)

8,21 (s, 1 H, CHO)

9,13 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

10,12 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

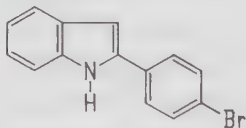
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3190	3080	2980	1670	1655	1595	1500
1485	1385	1340	1230	1175	1110	1030
855	840	750	690	635	620	

Massenspektrum (100°C): m/z (rel. Int. %):

182(20)	181(100)	153(51)	152(75)	123(39)	107(21)	106(72)
90(61)	80(40)	79(40)	77(20)	76(40)	75(22)	65(21)
64(41)	63(70)	53(22)	52(52)	51(40)	50(52)	39(28)

2-(4-Bromphenyl)-indol (22)



92,5 g (320 mmol) **1p** wurden nach **A 2** umgesetzt (250 ml Toluol, Reaktionszeit: 25 min). Beim Einengen der organischen Phase auf 100 ml fielen 16,0 g Indol kristallin an, aus der

PPA-Phase wurden 69,2 g amorphes, aber laut DC nicht verunreinigtes Produkt isoliert.

Ausb.: 85,2 g = 97,8% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 215°C (Lit.: 185°C⁴⁶)/211°C⁵¹)

DC (FM I): hRf = 77

C₁₄H₁₀BrN (272,15) Ber.(%): C: 61,79 H: 3,70 N: 5,15

Gef.(%): C: 61,50 H: 3,38 N: 5,10

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, H-3)

7,07 (td, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-5)

7,18 (td, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6)

7,47 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)
 7,61 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4)
 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2 H)
 11,61 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

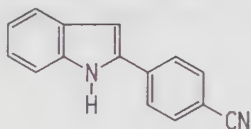
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	3050	1535	1490	1480	1450	1420	
1350	1300	1245	1190	1075	1010	830	
795	750	710	660				

Massenspektrum (60°C): m/z (rel. Int. %):

273(47)	272(100)	271(53)	270(100)	191(25)	190(53)	165(30)	
135(7)	95(11)	84(26)	83(35)	56(9)			

4-Indol-2-yl-benzonitril (58)



81,6 g (0,30 mol) **22** wurden nach **A 3** weiterverarbeitet (400 ml Dimethylformamid, Reaktionszeit: 6 h). Zur Darstellung der Säure wurden das Rohprodukt eingesetzt.

Ausb.: 64,4 g = 98,4% d. Th.

Reines Produkt, das zur Darstellung des Nitroderivates **63** verwendet wurde, wurde durch SC gewonnen: 9,4 g (43,1 mmol) Rohprodukt wurden in wenig Essigester suspendiert, auf eine mit 50 g Kieselgel gefüllte Säule gegeben und mit 2 l Essigester eluiert. Das Eluat wurde auf 50 ml eingeeengt und filtriert (Abtrennung des als Nebenprodukt gebildeten Säureamids). Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand zunächst aus Ethanol (100 ml)/H₂O (50 ml) (Aktivkohle), dann zweimal aus je 20 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 3,0 g = 31,9% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 197°C (Lit.: 194–195°C⁷²)/201°C⁷⁵)

DC (FM II): hRf = 82

C₁₅H₁₀N₂ (218,26) Ber.(%): C: 82,55 H: 4,62 N: 12,84
 Gef.(%): C: 82,31 H: 4,18 N: 12,62

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

7,05 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-5)
 7,16 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3)
 7,18 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
 7,46 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)
 7,60 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H, H-4)
 7,93 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,07 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2 H)
 11,76 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

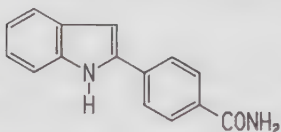
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3360	3320	3050	2220	1600	1535	1485
1450	1425	1340	1300	1175	1145	835
805	790	750	740	660		

Massenspektrum (50°C): m/z (rel. Int. %):

219(19)	218(100)	190(24)	164(5)	109(13)	95(9)	90(13)
89(14)	60(25)	45(39)	43(45)			

4-Indol-2-yl-benzamid (59)



59 fiel als Nebenprodukt bei der Darstellung der Säure **60** an. Wenig **59** wurde auch bei der sc Reinigung des Nitrils **58** isoliert.

1,0 g (4,2 mmol) des Rückstandes im alkalischen bei der Verseifung von **58** nach **A 4** wurde in 40 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 0,7 g = 70% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

DC (FM II): $R_f = 11$

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236,28) Ber.(%): C: 76,25 H: 5,12 N: 11,86

Gef.(%): C: 76,16 H: 4,75 N: 11,82

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

7,02 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-5)
 7,04 (s, 1 H, H-3)
 7,14 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)
 7,41 (s, 1 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)
 7,43 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)

7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-4)

7,96 ("t", $J = 9$ Hz, 4 H, H-2', H-3', H-5', H-6')

8,03 (s, 1 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)

11,65 (s, 1 H, NH , mit D_2O austauschbar)

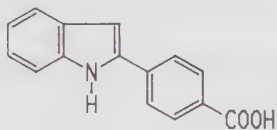
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3410	3160	3045	1645	1610	1560	1540	
1450	1425	1400	1345	1300	1280	1240	
1190	1140	1120	850	795	770	750	
735	665	640					

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

237(32)	236(100)	220(43)	218(6)	192(58)	191(46)	165(28)	
110(26)	95(37)						

4-Indol-2-yl-benzoesäure (60)



55,0 g (252 mmol) **58** wurden nach **A 4** verseift (300 ml Ethylenglykolmonoethylether, 30 g KOH, Reaktionszeit: 6 h). Als Rückstand der alkalischen Lösung verblieben 5,0 g

hauptsächlich aus Säureamid **59** bestehende Substanz. Das angesäuerte Filtrat wurde mit 1 l Ether 3 h kontinuierlich extrahiert. Die organische Phase wurde auf 100 ml eingengt, das ausgefallene Produkt abfiltriert und aus 600 ml Ethanol/ H_2O 1:1 umkristallisiert. Ausb.: 35,6 g = 59,5% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$ (Lit.⁷⁵): 205°C)

DC (FM II): $\text{hRf} = 35$

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (237,26) Ber.(%): C: 75,94 H: 4,67 N: 5,90

Gef.(%): C: 75,61 H: 4,41 N: 5,77

Äquivalentmasse (ber./gef.): 237,3 / 239,0 (Methode 1)

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

7,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-5)

7,10 (s, 1 H, H-3)

7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-6)

7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-7)

7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H-4)

8,03 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,08 (d, J = 9 Hz, 2 H)
 11,72 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)
 12,98 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	3160 bis 2400	1680	1605	1425	1350	
1320	1300	1280	1240	1190	1115	940
855	805	775	750	735	695	

Massenspektrum (180°C): m/z (rel. Int. %):

238(63)	237(100)	220(30)	192(67)	191(64)	190(36)	165(57)	
110(27)	105(41)	96(88)	89(33)	83(26)	60(39)	43(15)	

4-Indol-2-yl-benzoesäure, Natriumsalz (60 S)

2,37 g (10 mmol) **60** wurden nach **A 9** in das Natriumsalz überführt.
 Ausb.: 2,5 g = 96,4% d. Th. (weiße amorphe Substanz)
 Schmp.: > 300°C

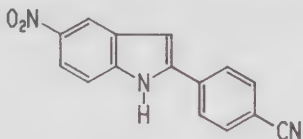
DC (FM III): hRf = 53

C₁₅H₁₀NNaO₂ (259,24) Ber.(%): C: 69,50 H: 3,89 N: 5,40

Gef.(%): C: 69,45 H: 3,70 N: 5,28

Äquivalentmasse (ber./gef.): 259,2 / 260,4 (Methode 2)

4-(5-Nitroindol-2-yl)-benzonitril (63)



1,75 g (8 mmol) **58** wurden nach **A 10** nitriert. Das Produkt wurde viermal mit je 100 ml heißem Toluol extrahiert. Die Toluollösung wurde auf die Hälfte ihres Volumens einge-

engt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Durch Waschen mit insgesamt 100 ml Ethanol wurde das restliche Edukt entfernt.

Ausb.: 1,0 g = 47,5% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM II): hRf = 72

C₁₅H₉N₃O₂ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,27 H: 3,12 N: 15,61

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm:

7,42 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H, H-3)

7,63 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H-7)

8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

8,09 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-6)

8,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H-4)

12,49 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

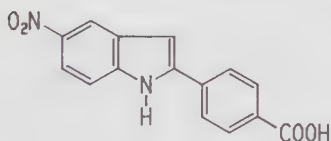
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3280	2235	1610	1585	1515	1470	1430	
1335	1315	1220	1180	1130	1070	930	
885	840	810	770	750	730	680	

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

264(17)	263(100)	233(8)	218(63)	216(25)	205(22)	190(41)	
164(10)	114(11)	91(11)	75(11)	64(20)	52(11)	39(13)	

4-(5-Nitroindol-2-yl)-benzoesäure (65)



a) aus 4-(5-Nitroindol-2-yl)-
benzonitril (**63**)

1,32 g (5 mmol) **63** wurden nach **A 4** verseift (30 ml Ethylenglykol-monoethylether, 0,6 g KOH). Das

Produkt wurde aus wässriger Suspension mit 500 ml Ether kontinuierlich extrahiert. Der beim Einnengen der organischen Phase verbliebene Rückstand wurde aus 10 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 0,75 g = 53,1% d. Th.

b) aus 4-Indol-2-yl-benzoesäure (**60**)

7,1 g (30 mmol) **60** wurden nach **A 10** nitriert. Der Niederschlag wurde zur Abtrennung des restlichen Edukts mit 100 ml Methanol gewaschen und aus 30 ml Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausb.: 4,7 g = 55,5% d. Th. (gelbe Kristalle)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

DC (FM III): $\text{hRf} = 34$

$C_{15}H_{10}N_2O_4$ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93
 Gef.(%): C: 63,59 H: 3,43 N: 10,38

Äquivalentmasse (ber./gef.): 282,3 / 282,4 (Methode 1)

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,36 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, H-3)
 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1 H, H-7)
 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit
 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2 H)
 8,07 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H, H-6)
 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, H-4)
 12,47 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)
 13,19 (s(b), 1 H, COOH, mit D_2O austauschbar)

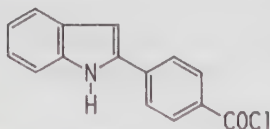
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3380	3100 bis 2500	1680	1605	1570	1520
1470	1425	1325	1290	1220	1185
1070	1015	930	895	855	815
765	750	695	680	665	630

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

283(27)	282(100)	252(6)	237(19)	236(59)	224(13)	218(13)
191(23)	190(36)	165(11)	163(10)	85(17)	83(22)	57(21)

4-Indol-2-yl-benzoylchlorid (69)



1,0 g (4,2 mmol) **60** wurden nach **A 13** umgesetzt.

Ausb.: 1,0 g = 93,1% d. Th.

(hellgrüne amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

$C_{15}H_{10}ClNO$ (255,71) Ber.(%): C: 70,46 H: 3,94 N: 5,48
 Gef.(%): C: 70,49 H: 3,58 N: 5,56

250-MHz- 1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6): d/ppm:

7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-5)
 7,10 (s, 1 H, H-3)
 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1 H, H-6)
 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7)
 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4)

8,04 (d, J = 9 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,20 (d, J = 9 Hz, 2 H)

12,10 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

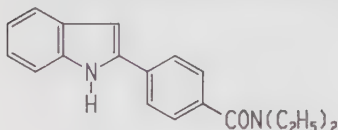
IR-Spektrum (cm⁻¹):

	3420		1760		1720		1595		1540		1450		1425	
	1350		1340		1300		1210		1170		1150		935	
	865		845		800		755		740		695		645	
	635		610											

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

	257(30)		255(63)		236(20)		220(100)		192(70)		190(43)		164(21)	
	110(15)		95(37)		82(18)		63(9)		38(5)		36(10)			

N,N-Diethyl-4-indol-2-yl-benzamid (76)



0,10 g (0,4 mmol) **69** wurden nach **A 14** verarbeitet. Das Rohprodukt wurde aus 1 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 50 mg = 42,8% d. Th. (bräunliche Kristalle)

Schmp.: 218°C

DC (FM II): hRf = 35

C₁₉H₂₀N₂O (292,38) Ber.(%): C: 78,05 H: 6,90 N: 9,58

Gef.(%): C: 77,70 H: 6,85 N: 9,62

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,13 (s(b), 6 H, CH₃)

3,21-3,47 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, H-3)

7,03 (td, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-5)

7,14 (td, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6)

7,44 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)

7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2 H)

7,57 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4)

11,61 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

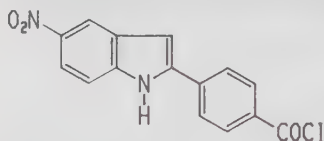
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3380	3050	2980	2930	1620	1610	1500	
1470	1430	1380	1345	1315	1300	1290	
1260	1215	1180	1145	1100	945	875	
845	800	785	765	750	695	635	

Massenspektrum (140°C): m/z (rel. Int. %):

292(45)	291(15)	221(17)	220(100)	192(46)	191(36)	165(18)	
110(9)	95(12)						

4-(5-Nitroindol-2-yl)-benzoylchlorid (70)



2,82 g (10 mmol) **65** wurden nach **A 13** in das Säurechlorid überführt.

Ausb.: 2,45 g = 81,5% d. Th.

(gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: $> 300^\circ\text{C}$

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$ (300,70) Ber.(%): C: 59,92 H: 3,02 N: 9,32

Gef.(%): C: 59,49 H: 2,92 N: 9,37

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ/ppm :

7,33 (s, 1 H, H-3)

7,60 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H-7)

8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)

8,10 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H-6)

8,57 (s, 1 H, H-4)

12,63 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

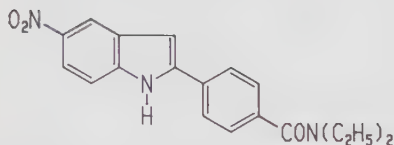
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3350	1765	1600	1510	1470	1425	1330	
1210	1170	1070	930	845	820	780	
750	740	700	685	645			

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

302(40)	300(93)	299(43)	265(100)	237(36)	219(55)	191(87)	
190(89)	163(44)	110(26)	96(27)	82(18)	74(22)	60(35)	
38(79)	36(100)						

N,N'-Diethyl-4-(5-nitroindol-2-yl)-benzamid (77)



0,9 g (3 mmol) **70** wurden nach **A 14** weiterverarbeitet. Der Rückstand wurde aus 30 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 0,85 g = 84,0% d. Th.
(gelbe Kristalle)

Schmp.: 276°C

DC (FM II): hRf = 15

C₁₉H₁₉N₃O₃ (337,38) Ber.(%): C: 67,64 H: 5,68 N: 12,46

Gef.(%): C: 67,74 H: 5,61 N: 12,46

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

1,14 (s(b), 6 H, CH₃)

3,22 - 3,50 (CH₂, vom H₂O-Signal überlagert)

7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, H-3)

7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,00 (d, J = 8,3 Hz, 2 H)

7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1 H, H-7)

8,06 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H, H-6)

8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, H-4)

12,39 (s, 1 H, NH) mit D₂O Niederschlagsbildung

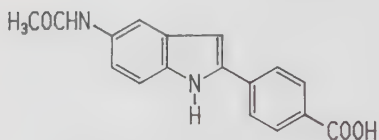
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3240	2975	2930	1610	1580	1520	1470	
1430	1330	1290	1220	1100	1070	1020	
940	930	900	880	845	810	790	
765	750	680	650				

Massenspektrum (200°C): m/z (rel. Int. %):

338(22)	337(93)	266(43)	265(100)	219(30)	191(70)	190(50)	
163(17)	110(28)	95(20)	82(11)				

4-(5-Acetamidoindol-2-yl)-benzoesäure (101)



0,56 g (2 mmol) **65**, in 100 ml Methanol suspendiert, wurden nach **A 11** hydriert (Reaktionszeit: 20 h/H₂-Verbrauch: 160 ml/theor.: 134 ml). Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt.

Das instabile Amin **94** wurde sofort nach **A 12** acetyliert. Das Produkt wurde aus 10 ml Ethanol (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,30 g = 51,0% d. Th. (hellgelbe Kristalle)

Schmp.: > 300°C

DC (FM II): hRf = 9

C₁₇H₁₄N₂O₃ (294,31) Ber.(%): C: 69,38 H: 4,80 N: 9,52

Gef.(%): C: 69,31 H: 4,74 N: 9,27

Äquivalentmasse (ber./gef.): 294,3 / 292,2

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,06 (s, 3 H, CH₃)

7,05 (s, 1 H, H-3)

7,25 (dd, J = 8,7 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, H-6)

7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, H-7)

7,94 (s, 1 H, H-4)

7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2 H) AA'BB'-Signal mit

8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2 H)

9,80 (s, 1 H, NH, Amid, mit D₂O austauschbar)

11,61 (s, 1 H, NH, Indol, mit D₂O austauschbar)

12,90 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

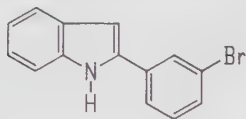
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3400	3200 bis 2500	2920	1675	1605	1535
1420	1370	1320	1285	1190	860
775	740	695			

Massenspektrum (240°C): m/z (rel. Int. %):

295(11)	294(54)	253(19)	252(100)	251(18)	237(9)	224(15)
206(12)	180(9)	152(9)	77(6)	60(18)	45(31)	43(73)

2-(3-Bromphenyl)-indol (23)



25,0 g (86,45 mmol) **1a**, in 150 ml Toluol gelöst, wurden nach **A 2** umgesetzt (Reaktionszeit: 20 min). Das Rohprodukt wurde aus 100 ml Toluol umkristallisiert.

Ausb.: 14,5 g = 61,6% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 157°C (Lit.⁵⁴): 157-158°C)

DC (FM I): hRf = 72

C₁₄H₁₀BrN (272,15) Ber.(%): C: 61,79 H: 3,70 N: 5,15

Gef.(%): C: 61,77 H: 3,38 N: 5,06

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,02 (s, 1 H, H-3)

7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5)

7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6)

7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1 H, H-5')

7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-7)

7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-4')

7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4)

7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1 H, H-6')

8,12 (t, J = 1,6 Hz, 1 H, H-2')

11,64 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

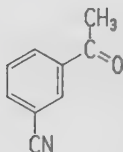
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	1590	1555	1435	1340	1295	1230	
1070	1050	990	930	880	805	800	
770	745	710	680	660			

Massenspektrum (220°C): m/z (rel. Int. %):

273(22)	272(99)	271(25)	270(100)	191(63)	190(23)	165(33)	
135(19)	95(49)	82(29)	81(15)	79(16)	63(14)	51(12)	

3-Acetylbenzonitril (2)



Aus 13,5 g (100 mmol) 3-Aminoacetophenon wurde nach Literaturangaben^{71b)} eine Diazoniumsalzlösung hergestellt; das Produkt wurde durch Zugabe von Zink(II)chloridlösung (27 g/30 ml) als Diazonium-Zinkchlorid-Doppelsalz isoliert⁹¹⁾.

Dieses wurde noch feucht portionsweise innerhalb von 30 min einer Lösung von 13 g Kupfer(I)cyanid und 22 g Natriumcyanid in 100 ml H₂O zugesetzt, wobei der Ansatz im Eisbad auf etwa 3°C gekühlt wurde. Dann wurde bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung noch 30 min bei dieser Temperatur, anschließend 2,5 h bei Raumtemperatur und 4 h bei 75°C gerührt. Der Ansatz wurde mit 200 ml H₂O verdünnt und dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 1 N Natriumhydroxidlösung (zur Entfernung möglicherweise als Nebenprodukt gebildeter Phenole) und H₂O gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde aus 50 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausb.: 5,9 g = 40,6% d. Th. (gelbe Nadeln)

Schmp.: 100°C (Lit.⁸⁸⁾: 98–99°C)

DC (FM II): hRf = 65

C₉H₇NO (145,16) Ber.(%): C: 74,47 H: 4,86 N: 9,65

Gef.(%): C: 74,31 H: 4,57 N: 9,64

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

2,66 (s, 3 H, CH₃)

7,77 (td, J = 7,8 Hz, J = 0,5 Hz, 1 H, H-5)

8,14 (dt, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-6)

8,26 (dt, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H-4)

8,44 (t, J = 1,5 Hz, 1 H, H-2)

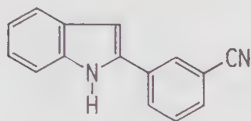
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3060	2220	1685	1595	1580	1415	1365
1290	1280	1270	1185	960	910	800
680	610					

Massenspektrum (35°C): m/z (rel. Int. %):

145(35)	131(14)	130(100)	102(64)	76(14)	75(20)	51(16)
50(12)	43(44)					

3-Indol-2-yl-benzonitril (24)



a) aus 2-(3-Bromphenyl)-indol (23)

13,61 g (50 mmol) **23** wurden nach **A 3** umgesetzt (Reaktionszeit: 6 h). Für die folgenden Umsetzungen wurde das Rohprodukt verwendet.

Ausb.: 10,2 g = 93,5% d. Th.

Zur Reindarstellung wurden 0,80 g (3,7 mmol) Substanz mit insgesamt 100 ml heißem Chloroform extrahiert. Die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt, filtriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus 10 ml Toluol umkristallisiert.

Ausb.: 0,30 g = 37,1% d. Th.

b) aus 3-Cyanoacetophenon-phenylhydrazon (1q)

24 ließ sich - in geringerer Ausbeute - auch direkt durch Cyclisierung von **1q** nach **A 2** darstellen.

0,94 g (4 mmol), in 10 ml Toluol gelöst, wurden umgesetzt. Abweichend wurde der Ansatz nur auf 85°C erhitzt (Reaktionszeit: 10 min). Das aus der PPA-Phase isolierte Rohprodukt wurde in 40 ml Toluol zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde heiß filtriert, wobei als Nebenprodukt entstandenes Säureamid als Rückstand verblieb. Das Filtrat wurde auf 5 ml eingengt und die ausgefallene Substanz abfiltriert.

Ausb.: 0,15 g = 17,2% d. Th. (schwachrosa Kristalle)

Schmp.: 171°C

DC (FM I): hRf = 40

C₁₅H₁₀N₂ (218,26) Ber.(%): C: 82,55 H: 4,62 N: 12,84

Gef.(%): C: 82,30 H: 4,40 N: 12,61

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,05 (td, J = 7,5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-5)

7,12 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3)

7,17 (td, J = 7,5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, H-6)

7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7)

7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-4)

7,67 (t, J = 7,9 Hz, 1 H, H-5')

7,77 (dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-4')

8,19 (dt, $J = 7,9 \text{ Hz}$, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')

8,35 (s, 1 H, H-2')

11,70 (s, 1 H, NH, mit D_2O austauschbar)

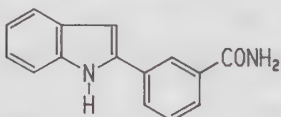
IR-Spektrum (cm^{-1}):

3340	3050	2230	1600	1575	1480	1425
1360	1335	1300	1230	1205	925	885
790	750	730	675			

Massenspektrum (110°C): m/z (rel. Int. %):

219(17)	218(100)	190(18)	164(4)	109(6)	90(13)	89(11)
63(8)	43(16)	41(15)	39(30)			

3-Indol-2-yl-benzamid (25)



25 entstand neben **24** bei der Umsetzung von **1q** nach **A 2**.

0,94 g (4 mmol) wurden - ebenfalls bei 85°C - umgesetzt. Durch Erhöhung der Reaktionszeit von 10 auf 30 min

konnte der Anteil an Säureamid deutlich gesteigert werden. Das Rohprodukt wurde dreimal mit je 30 ml Toluol extrahiert. Das als Rückstand verbleibende Säureamid wurde zweimal aus 5 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 0,40 g = 42,3% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 253°C

DC (FM II): $hR_f = 18$

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236,28) Ber.(%): C: 76,25 H: 5,12 N: 11,86

Gef.(%): C: 76,04 H: 4,79 N: 12,08

250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): d/ppm:

7,01 (d, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 1 H, H-3)

7,04 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1 H, H-5)

7,15 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1 H, H-6)

7,45 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1 H, H-7)

7,53 (s, 1 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar)

7,57 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H, H-5')

7,58 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1 H, H-4)

7,83 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H, H-4')

8,03 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H, H-6')

8,10 (s, 1 H, NH₂, mit D₂O austauschbar)

8,40 (s, 1 H, H-2')

11,64 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

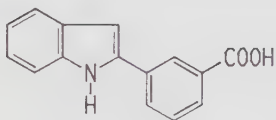
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3425	3320	3140	1660	1625	1600	1585
1445	1405	1385	1340	1295	1225	1135
1120	1000	910	790	745	735	680

Massenspektrum (120°C): m/z (rel. Int. %):

237(42)	236(100)	220(37)	218(88)	206(14)	204(16)	192(71)
191(63)	190(59)	165(33)	164(18)	163(18)	110(28)	96(56)
90(29)	82(23)	63(20)				

3-Indol-2-yl-benzoesäure (26)



a) aus 3-Indol-2-yl-benzonitril (**24**)

9,4 g (43,1 mmol) **24** wurden nach **A 4** verseift (100 ml Ethylenglykol-monoethylether/ 5,0 g KOH/ Reaktionszeit: 4 h). Das Rohprodukt wurde aus 50 ml Eisessig umkristallisiert.

Ausb.: 6,9 g = 67,5% d. Th.

b) aus 3-Cyanoacetophenon-phenylhydrazon (**1q**)

Bei der Indolsynthese nach Fischer in konzentrierter Phosphorsäure trat gleichzeitig Verseifung des Nitrils ein; als Hauptprodukt wurde direkt 3-Indol-2-yl-benzoesäure gebildet.

7,2 g (30,6 mmol) **1q** wurden in 100 ml konzentrierter Phosphorsäure 20 min auf 170-180°C erhitzt. Der Ansatz wurde in 250 ml Eiswasser gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert und durch dreimalige Umkristallisation aus je 40 ml Eisessig gereinigt.

Ausb.: 1,7 g = 23,4% d. Th. (weiße Kristalle)

Schmp.: 270°C

DC (FM II): hRf = 56

C₁₅H₁₁NO₂ (237,26) Ber.(%): C: 75,94 H: 4,67 N: 5,90

Gef.(%): C: 75,66 H: 4,34 N: 5,86

Äquivalentmasse (ber./gef.): 237,3 / 239,5 (Methode 1)

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ/ppm:

7,03 (s, 1 H, H-3)
7,05 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-5)
7,17 (t, J = 8 Hz, 1 H, H-6)
7,47 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7)
7,60 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-4)
7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')
7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')
8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')
8,49 (s, 1 H, H-2')
11,75 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)
13,15 (s, 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3420	3200 bis 2400	1690	1610	1580	1435	
1420	1355	1300	1230	1125	1060	935
920	800	755	700	680	665	

Massenspektrum (160°C): m/z (rel. Int. %):

238(34)	237(100)	219(5)	218(5)	192(24)	191(33)	190(24)	
165(26)	149(44)	121(12)	95(18)	90(18)	65(20)	43(17)	

3-Indol-2-yl-benzoesäure, Natriumsalz (26 S)

1,0 g (4,3 mmol) **26** wurden nach **A 9** in das Natriumsalz überführt.

Ausb.: 1,0 g = 89,7% d. Th. (weiße amorphe Substanz)

Schmp.: >300°C

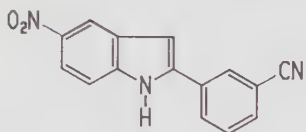
DC (FM III): hRf = 56

C₁₅H₁₀NNaO₂·H₂O (277,26) Ber.(%): C: 64,98 H: 4,36 N: 5,05

Gef.(%): C: 64,87 H: 4,11 N: 4,88

Äquivalentmasse (ber./gef.): 277,3 / 271,5 (Methode 2)

3-(5-Nitroindol-2-yl)-benzonitril (62)



2,18 g (10 mmol) **24** wurden nach **A 10** nitriert. Das Rohprodukt wurde durch Waschen mit 200 ml Methanol von restlichem Edukt befreit. Der Rückstand wurde in 100 ml Aceton

aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Aus dem Filtrat wurde durch Zugabe der gleichen Menge H₂O das Produkt ausgefällt.

Ausb.: 1,35 g = 51,3% d. Th. (hellgelbe amorphe Substanz)

Schmp.: 275°C

DC (FM II): hRf = 72

C₁₅H₉N₃O₂ (263,26) Ber.(%): C: 68,44 H: 3,45 N: 15,96

Gef.(%): C: 68,32 H: 3,06 N: 15,81

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,39 (s, 1 H, H-3)

7,62 (d, J = 9 Hz, 1 H, H-7)

7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

8,07 (dd, J = 9 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H, H-6)

8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

8,41 (s, 1 H, H-2')

8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, H-4)

12,44 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

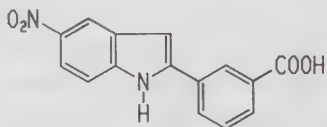
IR-Spektrum (cm⁻¹):

3290	2220	1615	1600	1585	1520	1470	
1430	1330	1290	1225	1205	1065	890	
830	780	750	675				

Massenspektrum (205°C): m/z (rel. Int. %):

264(24)	263(100)	233(13)	217(90)	216(40)	205(45)	190(79)	
188(22)	164(26)	139(13)	114(22)	102(15)	86(14)	74(16)	
63(15)							

3-(5-Nitroindol-2-yl)-benzoesäure (64)



a) aus 3-(5-Nitroindol-2-yl)-benzonitril (**62**)

1,32 g (5 mmol) **62** wurden nach **A 4** verseift (30 ml Ethylenglykol-monoethylether, 0,6 g KOH, Reaktionszeit: 4 h). Das Rohprodukt wurde aus 300 ml Ethanol/H₂O (2:1) (Aktivkohle) umkristallisiert.

Ausb.: 0,75 g = 53,1% d. Th.

b) aus 3-Indol-2-yl-benzoesäure (**26**)

2,37 g (10 mmol) **26** wurden nach **A 10** nitriert. Das Produkt wurde wie unter a) beschrieben gereinigt.

Ausb.: 1,55 g = 54,9% d. Th. (gelbe amorphe Substanz)

Schmp.: > 300°C

DC (FM III): hRf = 50

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,26) Ber.(%): C: 63,83 H: 3,57 N: 9,93

Gef.(%): C: 63,37 H: 3,20 N: 10,05

250-MHz-¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆): d/ppm:

7,32 (d, J = 1,4 Hz, 1 H, H-3)

7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1 H, H-7)

7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1 H, H-5')

7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-6')

8,06 (dd, J = 8,9 Hz, J = 2,2 Hz, 1 H, H-6)

8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, H-4')

8,51 (s, 1 H, H-2')

8,60 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, H-4)

12,49 (s, 1 H, NH, mit D₂O austauschbar)

13,10 (s(b), 1 H, COOH, mit D₂O austauschbar)

IR-Spektrum (cm⁻¹):

3350	3100 bis 2500	1695	1605	1585	1510	
1460	1430	1415	1330	1270	1220	1125
1070	890	785	745	700	680	

Massenspektrum (230°C): m/z (rel. Int. %):

283(18)	282(100)	252(5)	237(18)	236(40)	224(10)	218(16)	
191(12)	190(34)	163(8)					

7 Computer als Hilfsmittel

Alle NMR- und Massenspektren, die in dieser Arbeit abgebildet wurden, sind mit Computerhilfe gezeichnet worden (Tischrechner HP 87, Plotter HP 9872B und HP 82901M Flexible Disk Drive der Firma Hewlett-Packard). Das dazu erforderliche Programm KURVE wurde von Herrn M. Metzger in der Computersprache BASIC entwickelt. Ausgangspunkte waren Programme von Herrn Dr. E. Schott⁹⁴⁾, die dieser für den Tischrechner HP 9845A entwickelt hatte. Diesen beiden Herrn möchte ich an dieser Stelle für die Unterstützung danken.

Die NMR-Spektren werden durch Abtasten einzelner Kurvenpunkte des Originalspektrums erhalten. Für die Massenspektren werden nur die Wertepaare (m/z , rel.Int.%) in den Rechner eingegeben. Außerdem können die Massenpeaks beschriftet werden.

Alle Formeln und Formelschemata sind mit Rechnerhilfe gezeichnet. Von Prof. P. Nickel ist ein Rechnerprogramm zum Zeichnen von Strukturformeln entwickelt worden. Das Programm ist für die Gerätekombination vorgesehen: Rechner HP 9845 mit 64 kbyte Kernspeicher und zwei Kassettenlaufwerken, Plotter HP 9872B, Graphics Tablett HP 9111A sowie die zum Zusammenschluß der Geräte erforderlichen Interface und ROMs. Das Programm ist in BASIC für den Rechner HP 9845 geschrieben.

Es ist benutzerfreundlich, so daß auch Anwender, die keine Erfahrung im Umgang mit Tischrechnern haben, sofort damit arbeiten können. Alle Anweisungen erfolgen im Dialogverkehr. Die Eingabe wird vom Rechner vor dem Abspeichern überprüft, ist sie nicht sinnvoll, wird die gleiche Anweisung vom Rechner wiederholt.

8 Literaturverzeichnis

- 1) T. ABRAHAM, A. J. SICREE, *Monatsh. Chem.* **113**, 1063 (1982).
- 2) R. ADAMS, W. P. SAMUELS, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5375 (1955).
- 3) S. AL AZAWA, G. Y. SARKIS,
J. Chem. Eng. Data **18** (1), 109 (1973).
- 4) A. E. ARBUZOV, Y. P. KITAEV,
Zh. Obshch. Khim. **27**, 2328 (1957).
- 5) A. E. ARBUZOV, Y. P. KITAEV,
Zh. Obshch. Khim. **27**, 2341 (1957).
- 6) A. E. ARBUZOV, W. M. TICHWINSKY, *Chem. Ber.* **43**, 2301 (1910).
- 7) O. ATTANASI, S. GASPERONI, C. CARLETTI,
J. Prakt. Chem. **322** (6), 1063 (1980).
- 8) C. T. BAHNER, D. H. BROTHERTON, H. KINDER, W. RICH, S. L. WATSON, J. ZIRKLE, *J. Med. Chem.* **12**, 722 (1969).
- 9) R. K. BANSAL, S. K. SHARMA,
J. Organomet. Chem. **149**, 309 (1978).
- 10) H. BAUER, E. STRAUSS, *Chem. Ber.* **65**, 308 (1932).
- 11) J. BERGMANN, R. CARLSSON, B. SJÖBERG,
J. Heterocycl. Chem. **14**, 1123 (1977).
- 12) C. E. BLADES, A. L. WILDS, *J. Org. Chem.* **21**, 1013 (1956).
- 13) R. K. BROWN, N. A. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5149 (1954).
- 14) W. J. BRUINING, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **41**, 655 (1922);
Chem. Abstr. **17**, 1963⁶ (1923).
- 15) A. CALVAIRE, R. PAULLAUD, *C. R. Acad. Sci.* **250**, 3194 (1960).
- 16) T. CHARIZANOVA, I. TORLAKOV, L. ZHELYASKOV, N. TODOROVA,
N. SHEIKOV, *Adv. Antimicrob. Antineoplast. Chemother., Proc.*
Int. Congr. Chemother., 7th, 499 (1971).
- 17) R. DANIELI, G. MACCAGNANI,
Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Univ. Bologna **23**, 353 (1965).
- 18) O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT, G. VOLZ,
Liebigs Ann. Chem. **749**, 68 (1971).
- 19) A. DA SETTIMO, M. F. SAETTONI, *Tetrahedron* **21**, 823 (1965).
- 20) V. DAVE, E. W. WARNHOFF, *Can. J. Chem.* **54** (7), 1020 (1976).
- 21) D. A. DENHAM, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*
4 (5), 347 (1982).
- 22) E. B. DENNLER, A. R. FRASCA, *Tetrahedron* **22**, 3131 (1966).
- 23) D. S. DEORHA, S. S. JOSHI, *J. Org. Chem.* **26**, 3527 (1961).

- 24) H. J. F. DE VRIES, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 1521 (1894).
- 25) E. ENDERS, in: Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Bd. X/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967, S. 169.
- 26) L. F. FIESER, M. FIESER: Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York 1967.
- 27) J. T. FITZPATRICK, R. D. HISER, J. Org. Chem. **22**, 1703 (1957).
- 28) K. FLEISCHER, K. SCHRANZ, Chem. Ber. **55**, 3253 (1922).
- 29) A. R. FRASCA, Tetrahedron Lett. **24**, 1115 (1962).
- 30) L. FRIEDMAN, H. SHECHTER, J. Org. Chem. **26**, 2522 (1961).
- 31) M. GIUA, Gazz. Chim. Ital. **54**, 593 (1924); Chem. Abstr. **19**, 280 (1925).
- 32) N. I. GRINEVA, V. L. SADOVSKAYA, V. N. UFIMTSEV, Zh. Obshch. Khim. **33** (2), 552 (1963).
- 33) H. GÜNTHER: NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 34) A. GUY, J.-P. GUETTE, Synthesis **3**, 222 (1980).
- 35) H. B. HASS, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3482 (1949).
- 36) F. HAWKING, Adv. Pharmacol. Chemother. **15**, 289 (1978).
- 37) F. HAWKING, Antibiotics Chemother. **30**, 135 (1981).
- 38) H. HENECKA, in: Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 359.
- 39) R. I. HEWITT, D. E. WHITE, W. S. WALLACE, H. W. STEWART, S. KUSHNER, Y. SUBBAROW, J. Lab. clin. Med. **32**, 1304 (1947).
- 40) S. P. HIEMATH, R. S. HOSMANE, Adv. Heterocycl. Chem. **15**, 278 (1973).
- 41) S. P. HIEMATH, J. S. BIRADAR, B. H. M. MRUTHYUNJAYASWAMY, Indian J. Chem. **21B**, 308 (1982).
- 42) W. J. HOULIHAN, in: A. Weissberger, E. C. Taylor: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. XXV, John Wiley & Sons, New York 1972.
- 43) M. HUBER, Dissertation, Freie Universität, Berlin 1982.
- 44) E. HYDE, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **32**, 1810 (1899).
- 45) R. IKAN, E. RAPAPORT, Tetrahedron **23**, 3823 (1967).
- 46) H. INION, M. DE VOGELAR, E. VAN DURME, M. DESCAMPS, R. BROTELLE, R. CHARLIER, M. COLOT, Eur. J. Med. Chem. **10** (3), 276 (1975).

- 47) J. J. JAFFE, Janssen Res. Found. Ser. **1980**, 2
(Host Invader Interplay), 605.
- 48) E. JENEY, T. ZSOLNAI, Zentr. Bakteriол. Parasitenk. Abt. I,
Orig. **167**, 55 (1956).
- 49) J. R. JOHNSON, R. B. HASBROUCK, J. D. DUTCHER, W. F. BRUCE,
J. Am. Chem. Soc. **67**, 423 (1945).
- 50) B. R. JONES, J. ANDERSON, H. FUGLSANG,
Br. J. Ophthalmol. **62**, 440 (1978).
- 51) K. KAJI, H. NAGASHIMA, J. Pharm. Soc. Japan **72**, 1589 (1952).
- 52) H. M. KISSMAN, D. W. FARNSWORTH, B. WITKOP,
J. Am. Chem. Soc. **74**, 3948 (1952).
- 53) H. KRAUCH, W. KUNZ: Reaktionen der organischen Chemie,
5. Aufl., Hüthig Verlag, Heidelberg 1976.
- 54) M. E. KUEHNE, T. KITAGAWA, J. Org. Chem. **29** (5), 1270 (1964).
- 55) M. KUNORI, Nippon Kagaku Zasshi **80**, 407 (1959);
Chem. Abstr. **55**, 5457g (1961).
- 56) M. KUNORI, Nippon Kagaku Zasshi **81**, 1431 (1960);
Chem. Abstr. **56**, 3441 (1962).
- 57) K. K. KURARAY, Jpn Kokai Tokkyo Koho 55-151505 (1980).
- 58) P. KURTZ, in: Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie,
Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 247.
- 59) M. LE CORRE, A. HERCOUET, H. LE BARON,
J. Chem. Soc., Chem Commun. **1**, 14 (1981).
- 60) H. B. MACPHILLAMY, R. L. DZIEMIAN, R. A. LUKAS,
M. E. KUEHNE, J. Am. Chem. Soc. **80**, 2172 (1958).
- 61) T. E. MANSOUR, Science **205**, 462 (1979).
- 62) J. MCMURRY, Org. React. **24**, 187 (1976).
- 63) D. F. METTRICK, M. S. RAHMAN, Mol. Biochem. Parasitol. **4**, 217
(1981).
- 64) M. J. MILLER, Drugs **19**, 122 (1980).
- 65) D. T. MOWRY, Chem. Rev. **42**, 189 (1948).
- 66) A. F. MÜHRDEL, Nahrung **8** (8), 665 (1964).
- 67) H. MUTH, M. SAUERBIER, in: Houben-Weyl: Methoden der
organischen Chemie, Bd. IV/lc, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1980, S. 563.
- 68) E. G. NAUCK: Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 4. Aufl., Georg
Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

- 69) W. E. NOLAND, K. R. RUSH, L. R. SMITH,
J. Org. Chem. **31**, 65 (1966).
- 70) D. W. OCKENDEN, K. SCHOFIELD, J. Chem. Soc. **1975**, 3175.
- 71) Organikum
a) 3. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964
b) 14. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975.
- 72) P. J. PALMER, R. J. WARD, J. V. WARRINGTON,
J. Med. Chem. **14**, 1226 (1971).
- 73) S. PATAI: The Chemistry of Amidines and Imidates,
John Wiley & Sons, New York 1975.
- 74) S. PETERSEN, H. F. PIEPENBRINK, in: Houben-Weyl: Methoden
der organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1952, S. 75.
- 75) C. PIGEROL, D.O.S. 2526317 (1974).
- 76) J. R. PIPER, F. J. STEVENS, J. Heterocycl. Chem. **3**, 95 (1966).
- 77) F. D. POPP, W. E. MCEWEN, Chem. Rev. **58**, 321 (1958).
- 78) J. C. POWERS, J. Org. Chem. **31**, 2627 (1966).
- 79) J. C. POWERS, J. Org. Chem. **33**, 2044 (1968).
- 80) E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL, W. SIMON: Tabellen zur
Strukturaufklärung organischer Verbindungen, 2. Aufl., Springer
Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1981.
- 81) D. L. RECTOR, S. D. FOLZ, R. D. CONKLIN, L. H. NOWAKOWSKI,
G. KAUGARS, J. Med. Chem. **24**, 532 (1981).
- 82) Riken Chemical Industry Co, Jpn Kokai Tokkyo Koho,
JP 57192318 (1982); Chem. Abstr. **98**, P59946q (1983).
- 83) A. R. RIVAS ALCALA, B. M. GREENE, H. R. TAYLOR, A.
DOMINGUEZ VASQUEZ, A. M. RUVALCABA MACIAS, A. C. LUGO
PFEIFFER, C. D. MACKENZIE, F. BELTRAN, Lancet **1981**, 485.
- 84) B. ROBINSON, Chem. Ber. **63**, 373 (1963).
- 85) B. ROBINSON, Tetrahedron Lett. **50**, 5085 (1967).
- 86) B. ROBINSON, Chem. Rev. **69**, 227 (1969).
- 87) R. ROGER, D. G. NEILSON, Chem. Rev. **61**, 179 (1961).
- 88) H. RUPE, K. VON MAJEWSKY,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 3401 (1900).
- 89) S. SALEHA, N. H. KHAN, A. A. SIDDIQUI, M. M. KIDWAI,
Indian J. Chem. **16B**, 1122 (1978).

- 90) S. SALEHA, A. A. SIDDIQUI, N. H. KHAN,
Indian J. Chem. **17B**, 636 (1979).
- 91) G. SAUCY, L. H. STERNBACH,
Helv. Chim. Acta **45** (258), 2226 (1962).
- 92) H. J. SAZ, Tr. Biochem. Sci. **6** (5), 117 (1981).
- 93) R. J. SCHNITZER, F. HAWKING: Experimental Chemotherapy 1,
Academic Press, New York-London 1963.
- 94) E. SCHOTT, Dissertation, Freie Universität, Berlin 1982.
- 95) H. SCHULZ-KEY, B. JEAN, B. AKPOBOUA, G. DIETRICH,
WHO / ONCH / 80.151 (1980).
- 96) E. SHAW, D. W. WOOLLEY, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1877 (1953).
- 97) R. L. SHRINER, W. C. ASHLEY, E. WELCH, Org. Synth. Coll.
Vol. **3**, 725 (1960).
- 98) H. A. STAAB, Angew. Chem. **74** (12), 407 (1962).
- 99) A. N. STOLYAROV, B. I. BUZYKIN, Y. P. KITAEV,
Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **5**, 946 (1977).
- 100) J. SZMUSZKOVICZ, J. Org. Chem. **29**, 178 (1964).
- 101) J. THESING, G. SEMLER, G. MOHR, Chem. Ber. **95**, 2205 (1962).
- 102) H. THOMAS, Adv. Antimicrob. Antineoplast. Chemother., Proc.
Int. Congr. Chemother., 7th, 457 (1971).
- 103) R. D. WALTER, H. SCHULZ-KEY, Janssen Res. Found. Ser. **1980**
(Host Invader Interplay), 709.
- 104) R. D. WALTER, H. SCHULZ-KEY,
Tropenmed. Parasit. **31**, 55 (1980).
- 105) R. D. WALTER, E. J. ALBIEZ, Mol. Biochem. Parasitol. **4**, 53
(1981).
- 106) R. D. WALTER, persönliche Mitteilung 1983.
- 107) M. WANSON et al, Ann. Soc. belge Med. trop. **30**, 671 (1950).
- 108) C. W. WHITEHEAD, C. A. WHITESITT,
J. Med. Chem. **17**, 1298 (1974).
- 109) WHO, newsletter No 8, March 1977, Geneva, Switzerland.
- 110) WHO, report TDR/FIL-SWG (5)/80.3 (1980).
- 111) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. **394**, 107 (1912).

Lebenslauf

Name	Ursula Ardanuy Iglesias, geb. Telake
Geburtsdatum	1. 8. 1952
Geburtsort	Marbeck/Borken
Eltern	Heinrich Telake Anneliese Telake, geb. Friedrich
Schulbildung	April 1959 bis April 1963 Grundschule, Gladbeck April 1963 bis Mai 1971 neusprachliches Gymnasium, Gladbeck (Reifeprüfung)
Beruflicher Werdegang	Juli 1971 bis Juni 1973 Apothekerpraktikantin in der Hirsch-Apotheke, Gladbeck 6. Juni 1973 pharmazeutische Vorprüfung, Münster Juni 1973 bis April 1974 Tätigkeit als Vorexaminierte SS 1974 Studium der Chemie, Heidelberg WS 1974/75 bis WS 1977/78 Studium der Pharmazie, FU Berlin 7. April 1978 Zweiter Abschnitt der Pharmazeuti- schen Prüfung 20. Juni 1978 Approbation als Apotheker April 1978 Beginn der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. P. Nickel Oktober 1978 bis September 1983 TZA am Pharmazeu- tischen Institut der FU Berlin ab Januar 1984 Tätigkeit in der Apotheke des Elisabeth-Krankenhauses, Berlin

